

Aus der Psychiatrischen Klinik
der Universität München

Vorstand Prof. Dr. H. Hippus

Amisulprid – ein neues Neuroleptikum

Daten zur klinischen und elektroenzephalographischen Prüfung im Rahmen einer Doppelblindstudie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jörg Blanke

aus

Wanne-Eickel

Jahr

1987

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand Prof. Dr. H. Hippus

Amisulprid - ein neues Neuroleptikum

Daten zur klinischen und elektroenzephalographischen
Prüfung im Rahmen einer Doppelblindstudie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

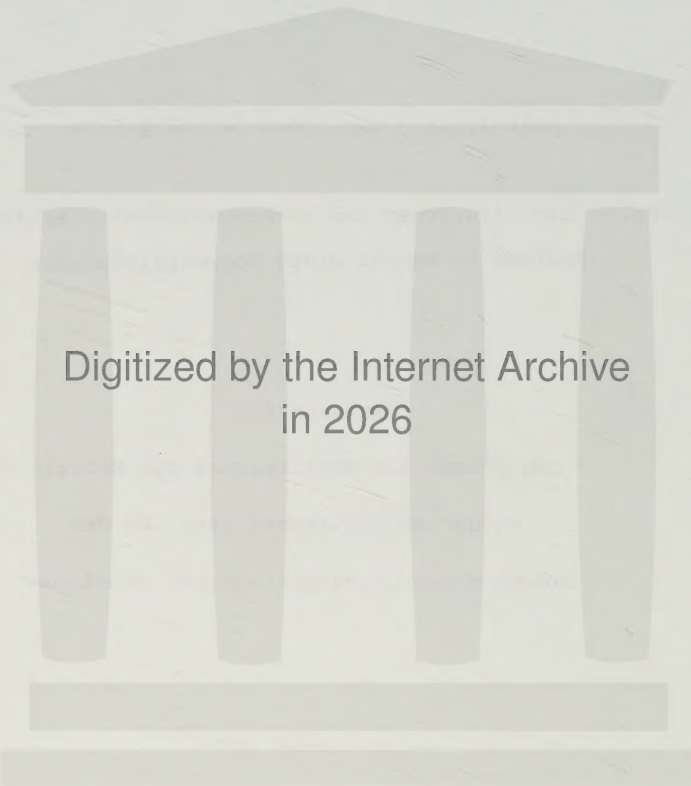
Jörg Blanke

aus

Wanne - Eickel

Jahr

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Ruther

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Prof. Dr. H. Kampffmeyer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.1987

1. Einleitung

1.1. Begründung der Arbeit

Die substituierten Benzamide stellen aufgrund ihrer chemischen Struktur, ihrer Wirkung in tierexperimentellen Studien und einigen klinischen Parametern eine eigenständige, aber heterogene Gruppe innerhalb der Neuroleptika dar.

Die vier wichtigsten Benzamide Sulpirid, Metoclopramid, Sultoprid und Tiaprid haben sich in zahlreichen klinischen Studien bewährt. Während Metoclopramid wegen seiner antiemetischen Wirkung vor allem in der Gastroenterologie eingesetzt wird, fand Sulpirid als schwaches Antipsychotikum in der Psychiatrie ein weites Indikationsgebiet. Dabei konnte es sich in der Bundesrepublik in der ambulanten Behandlung der Nervenärzte eine wichtige Position verschaffen. Sultoprid ist ein sedierendes Neuroleptikum mit Anwendung bei starken Erregungszuständen, während Tiaprid, ein Präparat mit antidyskinetischer Wirkung, beginnt, sich in deutschen Kliniken durchzusetzen.

In Frankreich, dem Ursprungsland der substituierten Benzamide (JUSTIN-BESANCON, 1964) sind diese Medikamente weit stärker verbreitet.

Seit 1978 sind erste klinische Ergebnisse von Amisulprid bekannt, das gegenüber Sulpirid eine stärkere antipsychotische Wirkung besitzen soll, dabei aber günstige Eigenschaften, wie die ausgezeichnete Verträglichkeit bewahrt. 1981 wurde dieses neue Präparat in einer Doppelblindstudie gegen das starke Neuroleptikum Haloperidol an 19 Patienten geprüft. Trotz später zu erläuternder Einschränkungen sind die Ergebnisse dahin zu interpretieren, daß zwar die antipsychotische Wirkung von Haloperidol nicht ganz erreicht wird, die Verträglichkeit des Präparates sich aber als ausgezeichnet erwies. Wegen der geringen Anzahl der Patienten ergab die statistische Auswertung allerdings keinen signifikanten Unterschied. In einer zweiten Doppelblindstudie, die ab Juni 1982 vorbereitet wurde, und deren Patienten ab Dezember 1982 in die Studie eintraten, sollte Amisulprid mit dem Piperazinyl - Phenothiazin Perazin verglichen werden. Perazin (BENKERT, 1980) ist ein mittel-

starkes Neuroleptikum mit schnellem Wirkungseintritt. Wie für Amisulprid erwartet, so ist von Perazin eine antidepressive Wirkung bekannt, es ist aber auch bei akuten Erregungszuständen anwendbar. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen treten bei Perazin häufig auf. Wir erwarten also für Amisulprid eine bessere Verträglichkeit bei zumindest gleichguter antipsychotischer Wirkung. Da die starre Dosierung in der ersten Studie als Grund für zu viele Abbrüche in der Haloperidolgruppe angesehen wurde, dosierte man diesmal einschleichend mit der Möglichkeit, die Dosis dem klinischen Verlauf anzupassen.

Da zu Beginn der Untersuchung ein akut psychotisches Bild beim Patienten vorliegen mußte, hielten wir es für problematisch, eine Aussage über die dosisabhängige Wirkung von Amisulprid machen zu können, da bei fast allen Patienten hoch dosiert wurde.

Vor der Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse der Untersuchung soll zunächst eine Übersicht über die bisherigen klinischen Resultate mit substituierten Benzamiden gegeben werden.

2. Literatur zu den substituierten Benzamiden

2.1. Geschichte der Therapie mit substituierten Benzamiden

Unter den bedeutenden Gruppen der Neuroleptika stellen die substituierten Benzamide eine relativ junge Einheit dar, deren Präparate erst seit etwa 15 Jahren im klinischen Gebrauch sind. Die substituierten Benzamide leiten sich vom Procainamid ab, einem Antiarrhythmikum, bei dem schon kurz nach seiner klinischen Einführung als Nebenwirkung bei zwei Patienten eine paranoid-halluzinatorische Psychose beobachtet wurde (BERRY, 1951). Aus dieser Substanz entstand 1953 das ortho-chloro-procainamid, das antiemetische Eigenschaften besitzt, ohne vegetative Nebenwirkungen oder Sedierung hervorzurufen. Das nächste Präparat war orthomethoxy-procainamid, von dem lokalanästhetische und antiemetische Eigenschaften berichtet werden. Auch pharmakologisch zu ganz anderen Wirkstoffgruppen gehörende Präparate, wie Paraaminosalicylsäure und Paraaminobenzoesäure stehen den Benzamiden chemisch nahe.

Der nächste Schritt bestand in der Entwicklung des Metoclopramids (JUSTIN-BESANCON, 1964), das in erster Linie antiemetisch wirksam ist; von dem seit kurzem aber auch antipsychotische Wirksamkeit bekannt ist. Das erste substituierte Benzamid mit einem Pyrrolidyl-Ring in der Seitenkette war trimetho-benzamid. Es ist das einzige Präparat, das nicht von der französischen Arbeitsgruppe um Thominet und Justin-Besancon entwickelt wurde, sondern in England 1958 (SCHALLEK, 1959).

Es hat antiemetische Eigenschaften, extrapyramidale Nebenwirkungen sind bekannt.

Sulpirid ist der bekannteste Vertreter der substituierten Benzamide unter den Psychopharmaka. Die Substanz wurde 1964 entwickelt und zunächst in der Gastroenterologie eingesetzt. Bereits 1967 (BORENSTEIN, 1969) wurde in der ersten klinischen Studie an einer gemischten Patientenpopulation ein antipsychotischer Effekt, besonders bei Patienten mit Defektsymptomatik beschrieben. Gelegentlich wurden extrapyramidale Nebenwirkungen beobachtet (NISKANEN, 1975).

1974 wurde Tiaprid von Justin-Besancon entwickelt, erstmals klinisch eingesetzt gegen diverse neurologische Beschwerden, Alkoholismus und bei gerontopsychiatrischen Patienten (ROPERT, 1979). Abzuwarten ist, ob sich große Erwartungen bezüglich der Beeinflussung von Spätdyskinesien erfüllen (TAILLEFER, 1983).

Ein weiteres klinisch bewährtes Benzamid ist Sultoprid. BORENSTEIN, 1976, setzte es als erster ein und stellte einen starken sedierenden Effekt bei akuter Agitation fest. Es ist heute ein bewährtes Präparat für den psychiatrischen Notfall (ANGRIST, 1982).

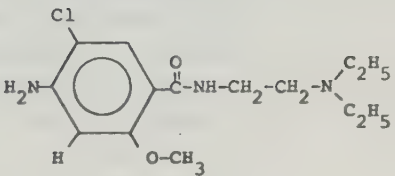
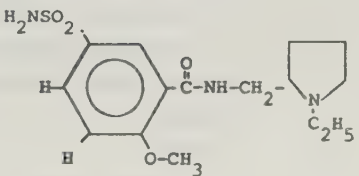
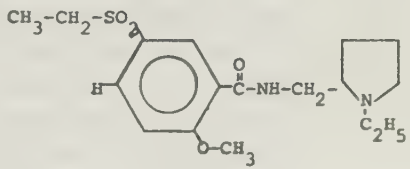
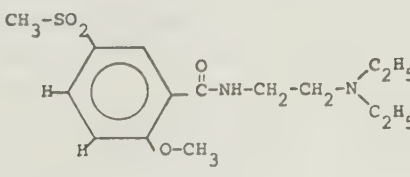
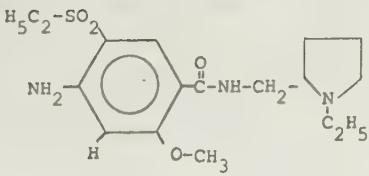
Amisulprid, DAN 2163, wurde in den Labors von Delagrane, Paris, entwickelt und 1978 zuerst klinisch verwendet. Die bisherigen Erfahrungen mit diesem Präparat erscheinen vielversprechend, da die antipsychotischen Eigenschaften stärker als diejenigen von Sulpirid sind (LAB. DELAGRANGE, 1984). Darüberhinaus sind etwa 10 - 15 weitere Benzamide zur Zeit in der klinischen Erprobung, mit teilweise sehr unterschiedlichen Indikationen in Psychiatrie, Innerer Medizin und Gynäkologie.

In französischsprachigen Ländern finden die substituierten Benzamide ihre größte Verbreitung. In Deutschland besteht bisher eine Zulassung für Metoclopramid, PASPERTIN^R, für Sulpirid, DOGMATIL^R und für Tiaprid, TIAPRIDEX^R.

Folgende Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Präparate.

Unter den substituierten Benzamiden ist Metoclopramid ein Orthopramid, alle anderen, eingeschlossen Amisulprid, gehören zu den Orthoanisamiden.

Tabelle 1: Hauptvertreter der substituierten Benzamide

Genericname/ Handelsname	chemische Bezeichnung	Strukturformel
Metoclopramid/ PASPERTIN	N(2-diethyl-aminoethyl)- methoxy-4-amino-5chloro- benzamid	
Sulpirid/ DOGMATIL	N(1-ethyl-2pyrrolidiny1)- methyl 2-methoxy-5-sulf- amoyl-benzamid	
Sultoprid/ BARNETIL (nur in Frank- reich)	N(ethyl-1pyrrolidiny1-2) methylmethoxy-2-ethyl- sulfamoyl-5-benzamid	
Tiaprid/ TIAPRIDEX	N(2-diethyl-amino- ethyl)-methoxy-2- sulfamoyl-5-benzamid	
Amisulprid	Amino-4-N(ethyl-1-pyrro- lidiny1-2)-methyl-methoxy -2-ethyl-sulfamoyl-5- benzamid	

2.2. Pharmakologie und Toxikologie der substituierten Benzamide

Der Metabolismus der substituierten Benzamide ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, daß die Metaboliten unwirksam sind (JUSTIN-BESANCON, 1964).

Die Abnahme der Plasmakonzentration verläuft biexponentiell. Im Plasma wird das Benzamid in geringer Konzentration an Albumin gebunden. Die Plasmaspiegel korrelieren nicht mit der klinischen Wirkung. In Untersuchungen zu Strukturaktivitätsbeziehungen gibt PRIETO, 1977, an, daß der Methoxy-Substituent in Position 2 des Phenylringes für die neuroleptische Wirkung von Bedeutung ist. Ein Halogen in Position 5 und eine Aminogruppe in Position 4 verstärken die neuroleptische Potenz.

Als einziges der substituierten Benzamide hat Metoclopramid eine dosisabhängige Pharmakokinetik (BATEMAN, 1980).

SUGNAUX, 1978, konnte bei Sulpirid keinen Metaboliten entdecken; BRESSOLLE, 1981, wies im Spektrochromatogramm einen zweiten Peak nach. Dabei könnte es sich um einen Metaboliten mit 5-oxo-Gruppe im Pyrrolidyl-Ring handeln (IMONDI, 1978). Immunochemische Experimente zeigen eine hohe spezifische Bindung des Sulpirids an HLA-A 10 (SCORZA-SMERALDI, 1979), dessen Bedeutung aber noch unbekannt ist. Neben der dopaminantagonistischen Wirkung ist Sulpirid auch ein schwacher Carbo-anhydrasehemmer (ZUN, 1976).

Eine Studie von SEGURA, 1980, konnte keinen Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration, oraler Dosierung und Therapieerfolg feststellen.

Als Ausnahme sind bei Cleboprid fünf Hauptmetaboliten gefunden worden. Bei keinem der substituierten Benzamide sind therapeutisch wichtige Metaboliten bekannt. Die Untersuchung über die Verstoffwechselung im Tierversuch nach den bekannten Methoden gab im Vergleich zu anderen Substanzen ganz unterschiedliche Ergebnisse. Neben der geringen Eiweißbindung wies MESONCLES, 1979, eine Anreicherung der substituierten Benzamide an Erythrozytenmembranen nach. 80-90% der untersuchten Substanzen werden unverändert im Urin ausgeschieden. WIESEL, 1973, bestimmte die renale Clearance von Sulpirid auf 310 ± 91 ml/min. Die maximale Plasmakonzentration wird in 2-3 h nach oraler Applikation erreicht.

Tabelle 2: Daten zur Pharmakokinetik

Substanz	Bioverfügbarkeit	Halb- wertzeit (h)	body- plasma- clearance	Vertei- lungsvolumen (l/kg)
Metoclo- pramid	10% Kaninchen ¹⁾			
	47% Hund ¹⁾			
	54-75% Mensch ²⁾	2.8-5.4	10.9 [±] 1.5 ml/min. kg	2.5
Sulpirid	15-20% Ratte ³⁾			
	75% Hund ⁴⁾			
	27% Mensch ⁵⁾	5.3-19.3	415 [±] 84 ml/min. kg	2.7 [±] 0.6
	36 (14-63) % Mensch ⁶⁾	8 (4-14) i.v.		3.6
	,	10 (6-15) p.o.		(1.9-5.3)
Cleboprid	40% Hund ⁷⁾	3		2-3
Sultoprid		3 ⁷⁾		2-3
Tiaprid	49.3-98.9% Mensch ⁸⁾	3 (2-5)	11.8-24.9 l/h	2-3
GRI 1665		5-8 ⁷⁾		3.5

1) BAKKE, 1976, 2) BATEMAN, 1982, 3) SEGURA, 1976, 4) CREESE, 1979
5) WIESEL, 1973, 6) SCORZA-SMERALDI, 1979, 7) BRES, 1982, 8) REY, 1982

2.2.1. Pharmakologie von Amisulprid

Amisulprid, mit einem Molekulargewicht von 369.49, und der Summenformel $C_{17}H_{27}O_4N_3S$, ist zu 50% wasserlöslich. Im Tierexperiment wurde an Ratte und Maus die Letaldosis nach Satchfield und Wilkinson bestimmt. Die Untersuchungen erfolgten am Institut Francais de Recherches et Essais biologiques; Centre Lyon/Les Onans, 1972.

Tabelle 3: Letaldosis von Amisulprid (mg/kg)

Substanz	Applikation	Ratte	Maus
Amisulprid	p.o.	2246	1770
	i.p.	154.4	238.8
	i.v.	56.1	70.4

Es ist eine wenig toxische Substanz.

Ein- bis dreimonatige Untersuchungen zeigten bei Ratten Apathie, Sedierung und Tremor ab 100 mg/kg s.c.

PUECH, 1978, ordnete nach tierexperimentellen Studien Amisulprid in eine Klasse von Neuroleptika ein, die jeweils in sehr geringer Dosierung Hypothermie antagonisieren und Hypermotilität potenzieren, während Sulpirid, Tiaprid und Pimozid dazu höhere Dosen benötigen. In die Gruppe von Amisulprid gehören weitere stark antipsychotische Substanzen wie Fluphenazin, Flupenthixol, Pipotiazin und Thioproperazin.

Dies bedeutet einen wichtigen Hinweis darauf, daß von Amisulprid eine stärkere antipsychotische Wirkung als von Sulpirid zu erwarten ist.

Histologische Schnitte zeigten Brustdrüsenhyperplasie, Gelbkörperhyperthrophie und Adenohypophysenhyperplasie. Im Labor wurde ein Anstieg der Leukozytenzahl und der alkalischen Phosphatase bemerkt; Hämoglobin und Erythrozytenzahl fielen ab. Bei peroraler Medikation von 100 mg/kg waren die Leberenzyme SGOT und SGPT nach 3 Monaten signifikant verringert, während Harnstoff und die alkalische Phosphatase im Serum stiegen (GASNAULT, 1971).

Beim Hund zeigte die subchronische Verabreichung von 15 mg/kg i.m. bzw. 20 mg/kg p.o. Sedierung, Apathie, Tremor, Tachykardie und Hypotension. Lipide und Cholesterin im Serum stiegen an, die Leukozyten fielen signifikant ab. Histologische Untersuchungen zeigten keine Veränderungen.

Auf mutagene Wirkung wurde Amisulprid im Centre de Recherche de Genève untersucht. Mutagenität besitzt die neue Substanz nicht, da keine Verdoppelung der spontanen Reversionsrate zweier Salmonella thyphimurium-Stämme nachgewiesen werden konnte.

In sehr hohen Dosen 16 mg/kg i.v. wurden nikotinolytische, adreno-lytische und noradrenolytische Eigenschaften festgestellt. In erster Linie ist Amisulprid aber wie alle anderen Benzamide antidopaminerg.

Laville, 1978, wies auch eine papaverinartige und antihistaminische Komponente im Wirkspektrum von Amisulprid nach. Es ist weder analgetisch noch antikonvulsiv wirksam. Vergleicht man aber die Wirkstärke mit anderen Benzamiden ergibt sich folgendes Bild.

Tabelle 4: Letaldosis bei der Maus verschiedener Benzamide (mg/kg)

Substanz	Amisulprid	Sultoprid	Sulpirid
Applikation			
i.v.	56 - 60	99.7	44
i.p.	175 - 180	241	210
s.c.	224 - 256	281	372
p.o.	1025 - 1054	816	2500

Damit ist die parenterale Toxizität der von Sulpirid vergleichbar, und die orale ähnlich der von Sultoprid. Insgesamt ist es also geringer toxisch als die anderen beiden Substanzen.

Im Vergleich zu Sulpirid ist Amisulprid stärker affin zu den DA2-Rezeptoren und stärker alpha-2-adrenolytisch. Der DA-Turnover und die DA-Freisetzung stiegen in vivo an, während der Re-uptake von DA nicht beeinflußt wird (LAB. DELAGRANGE, 1984).

2.3. Tierexperimentelle Ergebnisse

Die neuroleptische Wirkung eines Medikamentes kann im Tierexperiment indirekt nachgewiesen werden. Dabei stehen Tests im Vordergrund, die die antidopaminerge Wirkung der Präparate auf durch Apomorphin, einem Dopamin-Antagonisten, ausgelöste Verhaltensweisen untersucht.

Wichtige Tests sind zum Beispiel:

- Antagonisieren des apomorphin-induzierten Kletterns
- Antagonisieren der apomorphin-induzierten Hypothermie
- Antagonisieren der apomorphin-induzierten Hypomotilität
- Antagonisieren der stereotypen Verhaltensweisen bei Maus und Ratte
- Induktion von Katalepsie bei der Ratte

Die Sonderstellung der substituierten Benzamide wurde daran gemessen, daß die Benzamide in diesen Tests nur in höheren, unphysiologischen Konzentrationen wirksam sind als es für Phenothiazine, Thioxene oder Butyrophenone der Fall ist. Bezüglich der Katalepsie sind Sulpirid, Tiaprid und Amisulprid gar nicht wirksam (REUSE, 1979). Cleboprid, Metoclopramid und Sultoprid haben eine kataleptogene Wirkung (ATHEE, 1974; COSTALL, 1978). Amisulprid antagonisiert die apomorphin-induzierten Stereotypen nicht. Die amphetamin-induzierten Stereotypen werden jedoch gehemmt (LAB. DELAGRANGE, 1983).

Die substituierten Benzamide werden wegen dieser andersartigen Eigenschaften zu den "atypischen" Neuroleptika gerechnet. Tabelle 5 stellt Wirkungen von Sulpirid dar, die den klassischen Neuroleptika entsprechen, vergleichend zu den abweichenden, die die Eindordnung zu den "atypischen" Neuroleptika gerechtfertigen.

Tabelle 5: Pharmakologische Einordnung von Sulpirid

Typische Wirkungen	Atypische Wirkungen
Antagonisieren des Im-Kreis-Drehens-der-Maus	ganz gering kataleptogen TAGLIAMONTE, 1975 oder gar nicht JENNER, 1978
Antagonisieren d. Hyper- aktivität durch DA im Nu- cleus accumbens	geringer Antagonismus der apomor- phin-induzierten Stereotypien geringes Antagonisieren der apo- morphin-induzierten Lokomotion kein Antagonismus des Im-Kreis- Drehens der Ratte Konditioniertes Vermeidungsverhalten wird bei Ratten nicht reduziert SANTACANA, 1976 geringes Antagonisieren der durch Am- phetamin induzierten Hyperaktivität nur bei i.p.-Gabe, LAVILLE, 1968 sexuelle Erregung durch DA wird nicht antagonisiert, ANGELUCCI, 1979 (Ergebnisse ohne Autorenangabe stammen aus der Arbeit von JENNER, 1978)

Man sieht, daß die Wirkung sehr vom Versuchstier, sowie Art und Ort der Applikation abhängig ist. Außerdem sind die Ergebnisse von Labor zu Labor unterschiedlich. Von diesem Sulpirid-Muster weichen andere substituierte Benzamide ab. Metoclopramid und Sultoprid hemmen apomorphin-induzierte Stereotypien, Cleboprid führt zu einer ausgeprägten Katalepsie (JENNER, 1978). Dagegen hemmt Metoclopramid die Hyperaktivität nicht bei Injektionen in den Nucleus accumbens, wohl aber im Striatum. Die untersuchten Reaktionen werden verschiedenen Reaktionsorten und Rezeptoren zugeordnet. Postsynaptisch sind apomorphin-induzierte Stereotypien bei Ratte und Maus, das Im-Kreis-Drehen und das Klettern. Präsynaptisch wird die Hypothermie antagonisiert. SIMON und PUECH, 1976, applizierten stereotaktisch 6 Benz-

mide und 9 andere Neuroleptika in den Nucleus accumbens von Ratte und Maus und verglichen die Reaktion der Versuchstiere. Sie teilten die Substanzen in 3 Gruppen ein:

- 1) klassische Neuroleptika, die alle Verhaltensweisen antagonisieren.
- 2) Sulpirid, GRI 1665, TER 1546 (tragen alle die Sulfa-ozyl-Gruppe an C5), die, um die Hypothermie auszugleichen, sehr hohe Dosen benötigen, und bei denen die Hypermotilität bei geringen Dosen sogar noch zunimmt.
- 3) Metoclopramid, Sultoprid und Tiaprid, gekennzeichnet durch fehlende Hemmung des Im-Kreis-Drehens und Kletterns bei Mäusen.

Aus der Beobachtung, daß die Hypermotilität bei kleinen Dosen gesteigert und bei großen Dosen dann doch gehemmt wird, schließt PUECH, daß es zunächst präsynaptisch hemmt, und bei höheren Dosen auch postsynaptisch. Hier wird zum ersten Mal ein pharmakologisches Korrelat zu der dosisabhängigen Wirkung von Sulpirid aufgestellt. Nach CORSINI, 1976, kommt es jedoch darauf an, in welchen Dosen Apomorphin vorgegeben wird, denn bei der Ratte erzeugt es mit 100 µg/kg i.p. Hypermotilität und mit 100 µg/kg Sedation. Zusätzlich wird versucht, die Funktion zu lokalisieren. Das Klettern wird zum Beispiel nur im Nucleus accumbens antagonisiert, nicht jedoch im Striatum oder Tuberculum olfactorium (MELTZER, 1982); stereotypes Verhalten bevorzugt im Nucleus accumbens, dagegen feinkoordinierte, facialisbetonte Stereotypen, wie Schnüffeln oder Gähnen, im Tuberculum olfactorium (JENNER, 1978). Es stellt sich die Frage, ob eine derart feine Differenzierung im Tierversuch dazu beiträgt, die Wirkung der Substanz beim Menschen zu verstehen, da oft mit nicht-physiologischen Konzentrationen und eigenwilliger Versuchsanordnung gearbeitet wird. Amisulprid reiht sich in die Gruppe der Benzamide ein. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die tierexperimentellen Ergebnisse im Vergleich zu Sultoprid und Sulpirid.

Tabelle 6: Amisulprid im Tierversuch

Funktion	Applikatio		Hemmung durch (ED 50)		
	Einheit		Amisulprid	Sultoprid	Sulpirid
Erbrechen durch Apomorphin	s.c.	µg/kg	0.29	2.3	3.5
Erbrechen durch Apomorphin	p.o.	µg/kg	1.6	2.3	9.0
Erbrechen durch Hydergin	s.c.	µg/kg	13	36	48
Katalepsie	s.c.	mg/kg	--	20.8	--
Stereotypien durch Apomorphin	s.c.	mg/kg	--	41.7	--
Hypermotilität	s.c.	mg/kg	zu 36% bei 200	25.4	zu 24% bei 200
Stereotypien durch Amphetamin	s.c.	mg/kg	--	10	--

Zu beachten ist, daß alle diese Tests nur bei peripherer Applikation geprüft wurden. Amisulprid hat eine etwa zehnfach stärkere antiemetische Wirkung als Sulprid und Sultoprid. In den anderen Tests, die möglicherweise auf eine neuroleptische Wirksamkeit schließen lassen, entspricht es dem Sulpirid. Es gehört demnach in die Gruppe 2 nach PUECH.

2.4. Substituierte Benzamide und Dopamin-Rezeptoren

Es herrscht bis auf wenige, später zu besprechende Einwände, Einigkeit darüber, daß die Wirkung von Neuroleptika auf ihrem antidopaminergen Effekt beruht. Sie verdrängen kompetitiv den Neurotransmitter Dopamin von seinen Rezeptoren. Dabei werden die antipsychotischen Qualitäten im mesolimbischen System vermittelt, die extrapyramidalen Wirkungen dagegen im nigrostriären System. KEBABIAN und CALNE, 1979, fordern die Existenz zweier verschiedener zentraler Dopamin-Rezeptoren D1 und D2, die beide postsynaptisch lokalisiert sind. Folgende Eigenschaften kennzeichnen die beiden Rezeptoren:

Tabelle 7: Dopamin-Rezeptoren nach KEBABIAN und CALNE

Lage der Rezeptoren	D1-Rezeptoren	D2-Rezeptoren
erstes Tiermodell	Parathyreoidea des Rindes	Intermediärlappen der Rattenhypophyse
histochemisch	striäre cholinerge Interneuronen und GABA-Neurone KEBABIAN, 1979	Endungen corticaler Projektionen und Autorezeptoren auf DA-Neuronen
second messenger	an cAMP gebunden IVERSEN, 1978	nicht an cAMP gebunden in vivo TRABUCCHI, 1978 u. in vitro SPANO, 1978
Dopamin-	Agonist	Agonist (stärkere Affinität)
Apomorphin-	partieller Agonist Antagonist	Agonist
dopaminerge Ergotalkaloide	Antagonist	Agonist
selektiver Antagonist	unbekannt	(-)-Sulpirid

Die meisten substituierten Benzamide sind spezifische Antagonisten der D2-Rezeptoren, das heißt, daß sie nur von einem Isomer geblockt werden; dieses ist bei allen Benzamiden das (-)-Isomer (KEBABIAN, 1979). Zwei neue Benzamide, YM-08050 und YM-09151 wirken an D1, sie tragen zusätzlich einen Pyrrolidinring. Die zweite Substanz ist eventuell sogar ein reiner D1-Antagonist (KEBABIAN, 1982). Die Hemmung der Adenyl-Cyclase nach Erregung der D1-Rezeptoren ist das entscheidende Kriterium zur Trennung beider Modelle. Nach JENNER, 1980, ist die Wirkung von substituierten Benzamiden etwa 100 mal schwächer an D1 als die anderer Neuroleptika. ROUFOGALIS, 1976, lehnt sie völlig ab. Es ist nicht bekannt, ob beide Rezeptoren an derselben Zelle vorhanden sind. Andere Autoren, z.B. LA DURON, 1980, halten an einem Dopamin-Rezeptor fest, der aber seine Konfiguration ändern kann und dadurch mehrere Rezeptoren vortäuscht.

Weitere Dopamin-Rezeptoren wurden an präsynaptischer Lokalisation postuliert. Sie werden erstmals von CARLSON, 1977, beschrieben. SOKOLOFF, 1980 und TETELER, 1979, stellten Modelle für einen weiteren präsynaptischen Rezeptor auf. Sie werden an den terminalen Enden von corticostriären Axonen vermutet. D3 hat eine hohe Affinität zu Haldol und eine geringe zu Dopamin; D4 eine hohe Affinität zu Dopamin und eine geringe zu Haldol (SCHWARCZ, 1992).

Durch Erregung der präsynaptischen Membran wird die Tyrosin-Hydroxylase gehemmt, dadurch die weitere Synthese von Dopamin vermindert. Die substituierten Benzamide und klassische Neuroleptika sind an diesen Rezeptoren wirksam (MISHRA, 1978), allerdings mit unterschiedlicher Affinität. Die präsynaptischen Rezeptoren werden auch Autorezeptoren genannt. Eine italienische Arbeitsgruppe lokalisiert D2-Rezeptoren präsynaptisch nach Läsionsversuchen mit Kainsäure (TIS-SARI, 1979). Dieser Befund konnte durch andere Autoren nicht bestätigt werden. Die Blockade der präsynaptischen Rezeptoren führt damit zu einer Erhöhung der Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt.

2.4.1. Radiorezeptoren-Assays

Eine besondere Methode zur Differenzierung der Dopaminrezeptoren sind die Radiorezeptoren-Assays. Man markiert verschiedene Dopamin-Agonisten und -Antagonisten mit Tritium und läßt sie in vivo oder in vitro an isolierten Rezeptoren binden und kann dadurch deren Affinität bestimmen. Auf ähnliche Weise werden andere Substanzen verdrängt, wodurch man kompetitive Bindungen an einem Rezeptor nachweisen kann. Die Verdrängung von 3H-Spiroperidol ist die wichtigste Methode, um die klinisch-neuroleptische Potenz eines Neuroleptikums zu bestimmen.

An striären Membranpräparaten verdrängen substituierte Benzamide 3H-Butyrophenone nur schwach (HOWARD, 1978). 3H-Spiroperidol wird lediglich in toxischen Dosen verdrängt (STEFANINI, 1981). Diese kennzeichnen die Fähigkeit an D1 zu verdrängen. JENNER, 1982, verglich ca. 30 Neuroleptika auf ihre Fähigkeit, 3H-Sulpirid von striären Membranen bei Ratten zu verdrängen. Diese Fähigkeit korreliert mit der Bindung an D2.

Tabelle 7: Verdrängung von 3H-Sulpirid

Substanz	IC 50 nmol	Substanz	IC 50 nmol
Spiperon	0.1	Cis-flupenthixol	5
(+)-Butaclamol	1	Haloperidol	7
Pimozid	1	Sulpirid	12
Sultoprid	3	Tiaprid	25
Amisulpid	4		
Domperidon	4	Dopamin	3750
Bromocriptin	4		

Korreliert man diese Fähigkeit mit derjenigen 3H-Spiperon (0,5 nmol) zu verdrängen, so liegt Amisulpid in einem Bereich, in dem sich stärker neuroleptisch wirksame Präparate befinden. Es plaziert sich deutlich besser als Sulpirid (JENNER, 1982).

Die Bindung an D3 ist von der Elektrolytkonzentration am Rezeptor abhängig. Die Fähigkeit 3H-Sulpirid zu binden, korreliert mit der Na^+ -Konzentration; auch Lithium und Calcium sind förderlich (FREEDMAN, 1981). Es handelt sich aber nicht um einen Ionenkanal, der das Re-uptake von Dopamin fördert. Der eigentliche Mechanismus ist unbekannt.

3H-Domperidon kennzeichnet D2 und D4 außerhalb des Striatums. (+)-Butaclamol und Flupenthixol haben keine Wirkung an D2 und D4 (SCHWARCZ, 1982). Sulpirid wirkt stärker an D4 als an D2 (JENNER, 1983).

Auch die potentesten substituierten Benzamide wie Cleboprid und YM-09151-2 verdrängen 3H-Pifluthixol und 3H-Spiperon kaum (HYTTEL, 1980). Fleminger, 1982, sieht im Gegensatz in YM-09151-2 und Cleboprid deutliche Verdrängung von 3H-Pifluthixol. Alle diese Versuche unterstreichen die Sonderstellung der substituierten Benzamide, die sich in den klassischen Radiorezeptoren-Assays deutlich von klassischen Neuroleptika unterscheiden. Am ehesten gleichen sie noch den Butyrophenonen, deren neuroleptische Wirkung auch nicht allein durch eine Wirkung an D1 zu beschreiben ist. 3H-Spiroperidol bindet zum Beispiel an D3 und D4 (WOODRUFF, 1978).

Andererseits sind die Versuchsbedingungen nicht genügend standardisiert, so daß die Ergebnisse verschiedener Autoren widersprüchlich erscheinen. So herrscht zum Beispiel noch Uneinigkeit darüber, ob 3H-Apomorphin präsynaptisch (TITELER, 1979), postsynaptisch (CREESE, 1979) oder beide Rezeptoren markiert (SOKOLOFF, 1980).

Es liegen auch zahlreiche Arbeiten über die Wirkung von Dopaminantagonisten an peripheren Dopaminrezeptoren vor. Es werden zwei Rezeptoren unterschieden, DA1 an renalen Gefäßen und DA2 an femoralen Gefäßen beim Hund. An DA1 wirken substituierte Benzamide und klassische Neuroleptika spezifisch (KOHLI, 1978; GOLDBERG, 1979). (+)-Sulpirid ist stärker antagonistisch an DA1, (-)-Sulpirid an DA2. DA2 sitzt an synaptischen Neuronen neben alpha-2-adrenergen Rezeptoren (KOHLI, 1982). Beide Rezeptoren sind postsynaptisch lokalisiert.

Neben der sich zu bewähren scheinenden Einteilung der Dopamin-Rezeptoren nach KEBABIAN und SOKOLOFF sind auch noch andere Theorien zu berücksichtigen. CREESE, 1979, spricht von Dopamin-Rezeptoren, die sich entweder in Agonisten- oder Antagonisten-Zustand befinden. Nach seiner Auffassung verhindern Neuroleptika die Umwandlung in die Agonistenform. Der Blockierung von Dopaminrezeptoren folgt die Steigerung der Synthese von Dopamin, das aber gleich im synaptischen Spalt metabolisiert wird. Der Effekt ist die Steigerung der Dopamin-Metaboliten HVA und DOPAC. Auch für die Benzamide ist dies bei Mensch und Tier nachgewiesen.

2.4.2. Lokalisation der Dopaminrezeptoren

Wichtige Hinweise, vor allem auf die klinische Wirkung, sind zu erhalten, wenn man die Lokalisation verschiedener Untersuchungen berücksichtigt. So konnte SCATTON, 1979, nachweisen, daß der Dopaminumsatz durch Sulpirid und andere atypische Neuroleptika mehr im mesolimbischen als im striären Bereich gesteigert wird. WALDMEIER, 1976, konnte diese Ergebnisse bei seinen früheren Untersuchungen nicht finden. Die Tyrosin-Hydroxylase wird am stärksten im Tuberculum olfactorium gesteigert. 3H-Spiroperidol bindet stärker im Striatum als im limbischen System; 3H-Sulpirid dagegen eher im mesolimbischen System. Daraus wurde verschiedentlich geschlossen, daß darin der Grund

für die geringeren extrapyramidalen Nebenwirkungen liege. Im Hypothalamus wird die Adenylat-Cyclase durch Sulpirid gesteigert (PORTALEONE, 1977). Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen an Dopamin-Rezeptoren im limbischen System und Striatum. Es gibt kein klinisches Korrelat dazu.

Auch der Anstieg von HVA und DOPAC fällt in verschiedenen Kerngebieten unterschiedlich aus, wohingegen LIPTON, 1978, sagt, daß HVA und DOPAC im Striatum und mesolimbischen System gleich stark ansteigen. In diesem Zusammenhang ist von Bedeutung, daß ein Drittel der Rezeptoren im Corpus striatum auf dem Neuron einer kortikalen afferenten Nervenfasern liegen, die nicht Adenylat-Cyclase-abhängig ist (LANGER, 1983). Dies ist nicht der Fall bei den postsynaptischen Rezeptoren an striären Interneuronen, die über ein Dopamin-abhängiges Adenylat-Cyclase-System verfügen. Somit wäre denkbar, daß die substituierten Benzamide an den Adenylat-Cyclase-unabhängigen Rezeptoren auf den afferenten Kortextbahnen wirken, während die klassischen Neuroleptika die Adenylat-Cyclase-abhängigen Rezeptor-Systeme an den Interneuronen beeinflussen (SCHWARCZ, 1978).

Dieses Ergebnis spricht auch für geringere extrapyramidalmotorische Wirkungen der Benzamide.

3H-Spiperon wird in vivo durch substituierte Benzamide im Hippocampus, Septum und Striatum verdrängt, auf die mesolimbischen D1-Rezeptoren scheinen sie nicht zu wirken. 3H-Spiroperidol wird in vivo von Sulpirid jedoch vor allem im limbischen System verdrängt (KAHLER, 1981). Es wurde auch festgestellt, daß die Konzentration von 3H-Sulpirid im Tuberculum olfactorium höher ist als in anderen Hirnregionen. Andere Gebiete mit hoher Konzentration sind das Striatum und die Substantia nigra (SPANIO, 1980). Ins Striatum injiziert führt Sulpirid sogar zur Katalepsie (REUSE, 1979). Tiaprid und Sultoprid erhöhen DOPAC und HVA im Striatum und Tuberculum olfactorium des Rattenhirns im selben Ausmaß wie klassische Neuroleptika (LIN, 1982).

Überraschend sind Ergebnisse von KEBABIAN, 1979, daß die D1-Rezeptoren im Striatum postsynaptisch, in der Substantia nigra jedoch präsynaptisch liegen. Diese letzten Befunde sind den bisherigen nicht zuzuordnen.

Die schwächere neuroleptische Wirkung von Sulpirid ist auch in der geringeren Lipidlöslichkeit begründet, die den Eintritt in das Gehirn erschwert (HONDA, 1977). Direkt ins Gehirn injiziertes Sulpirid ist zumindest in einigen Versuchen der Stärke von Fluphenazin vergleichbar.

Die verschiedenen substituierten Benzamide bevorzugen im Gehirn unterschiedliche Kerngebiete. Sulpirid sammelt sich im Hypothalamus, Cerebellum, Thalamus, Brücke und Medulla; Sultoprid im Hypothalamus, mesolimbischen System und Striatum (ZUN, 1976). Andere Autoren finden C^{14} -Sulpirid in der Hypophyse und im Boden des IV. Ventrikels angereichert (BENAKIS, 1976).

2.5. Nicht-dopaminerge Wirkungen der Benzamide

Bisher wurden in dieser Arbeit nur dopaminerge Mechanismen für die Wirkung der substituierten Benzamide in Erwägung gezogen. Vereinzelt liegen jedoch auch Ergebnisse vor, die das Mitwirken anderer Neurotransmitter berücksichtigen.

Metoclopramid bindet bei peripherer Wirkung wahrscheinlich auch an muscarinerge und serotoninerge Rezeptoren (ANDERSON, 1978; OKWUSABA 1975).

Bei Ratten sieht LEONHARD, 1982, Serotonin im Mittelhirn und im limbischen System nach langer Sulpirid-Gabe vermindert. Den antidepressiven Effekt von Sulpirid könnte seine zentrale alpha-2-adrenolytische Wirkung erklären (FUXE, 1977).

MATUSSEK, 1982, befürwortet den Block zentraler präsynaptischer alpha-adrenerger-Rezeptoren, wodurch Noradrenalin im Plasma ansteigt. AHN, 1979, lehnt zentral diese adrenolytische Wirkung ab. Peripher ist Sulpirid sicherlich ein alpha-2-Antagonist (BARRETT, 1982; Nachweis durch Antagonisieren von Tramoölin beim Hund).

Untersuchungen von LEYSEN, 1978, ergaben, daß Spiroperidol auch auf serotoninerge-Rezeptoren wirkt und das Enzym Tryptophan-Pyrrolase durch Phenothiazine beeinflusst wird. SOFFAR, 1981, zeigte, daß dies für Sulpirid nicht gilt. RAMPELLO, 1981, bemerkte nach langfristiger Sulpirid-Medikation eine Vermehrung der GABA. SPANO, 1980, allerdings findet GABA nach akuter sowie chronischer Applikation unverändert.

Ebenso lehnt er eine muscarinerge Wirkung der Benzamide ab (SPANIO, 1979).

Interessant ist ein Ergebnis von FUXE, 1977, der nachweist, daß die Gabe von Prolaktin bei hypophysektomierten Ratten einen Dopamin-Turnover-Anstieg hervorruft; ein Hinweis darauf, daß die antipsychotische Wirkung vielleicht nur indirekt durch eine Steigerung von Prolaktin verursacht wird. Es handelt sich aber um einen Einzelbefund. Schließlich sah JENNER, 1979, die Serotonin-, Muscarin- und GABA-Werte nach längerer Sulpirid-Gabe unverändert.

Es liegen auch einige Ergebnisse tierexperimenteller Studien vor, die sich mit der Langzeitapplikation der substituierten Benzamide beschäftigen. Dabei stehen Berichte über Tiaprid im Vordergrund, mit dem eine Beeinflussung der Spätdyskinesien möglich erscheint. Die Spätdyskinesien erklären sich durch eine Hypersensibilisierung gegen Dopamin (BENKERT, 1980). Eine Vermehrung der Rezeptoren und nicht eine Steigerung der Rezeptor-Affinität soll diesem Phänomen zugrunde liegen (BURT, 1977; FRIEDHOFF, 1977). In vivo konnte dies auch für die substituierten Benzamide gezeigt werden. Eine längerfristige Anwendung der Benzamide vermehrt die D2-Rezeptoren; Haloperidol dagegen vermehrt die D1-Rezeptoren. Bei Schizophrenen, die schon länger in Behandlung waren, fand LEE, 1981, um 50% mehr D2-Rezeptoren, die Zahl der D1- und D3-Rezeptoren war unverändert. SCORZA-SMERALDA, 1979, hält die Vermehrung der D2-Rezeptoren für die Ursache der Spätdyskinesien. Deshalb sollte man unter der Behandlung mit substituierten Benzamiden mit einer hohen Inzidenz rechnen. TRABUCCHI, 1975, verneint das Auftreten von Spätdyskinesien unter Sulpirid jedoch vollständig. Andererseits ist es einleuchtend, daß Tiaprid erfolgreich durch die Blockade der D2-Rezeptoren in der Therapie der Spätdyskinesien eingesetzt werden kann, wobei Tiaprid bevorzugt im Striatum wirksam ist (LHERMITE, 1977).

Zusammenfassung

Die pharmakologischen und tierexperimentellen Ergebnisse, sowie die Theorien zu den Dopamin-Rezeptor-Modellen räumen den substituierten Benzamiden eine Sonderstellung innerhalb der Neuroleptika ein. Es finden sich einige Hinweise auf eine dosisabhängige Wirkung. Als Ursache für die geringen extrapyramidalen Nebenwirkungen wird die schwache Wirksamkeit im Striatum gesehen.

Die Prolaktinsteigerung ist die auffallendste Nebenwirkung der substituierten Benzamide.

Amisulprid hat den Ergebnissen zufolge ein dem Sulpirid ähnliches Wirkspektrum, mit stärkerer antipsychotischer Wirksamkeit.

2.6. Wirkungen auf das endokrine System

Als eine der wichtigsten unerwünschten Nebenwirkungen der substituierten Benzamide ist die gesteigerte Sekretion von Prolaktin (PRL) anzusehen, die gelegentlich eine Amenorrhoe oder Galaktorrhoe verursacht, und oft zu einer unangenehmen Mastodynie führt. TISSARI, 1979, beschreibt den Fall einer granulomatösen Mastitis autoimmuner Ursache, deren Auslösung er auf Sulpirid zurückführt.

Die Sekretion des Prolaktins steht unter dauernder Hemmung durch Dopamin. Bereits eine intravenöse Dosis von 0,003-0,005 mg/kg Sulpirid (therapeutischer Bereich ca. 10 mg/kg) führt zu einer signifikanten PRL-Erhöhung (MÜLLER, 1979). Diese Wirkstärke entspricht dem Haloperidol, ohne aber dessen antipsychotische Wirksamkeit zu erreichen. Unter chronischer Behandlung hält die PRL-Steigerung an und pendelt sich auf einem höheren Niveau ein (BRAMBILLA, 1979; MANNISTÖ, 1978). Die Anregung der Prolaktinozyten ist stärker als durch Chlorpromazin oder Thyreotropin (HEALY, 1978). L-Dopa und Bromocriptin (5mg/kg) können den Effekt abschwächen, dabei scheint ein Metabolit des Bromocryptins wirksam zu sein, denn der Effekt setzt erst verspätet ein (DELITALA, 1979). Bei Ratten zeigte HOFMANN, 1978, daß das (-)-Isomer des Sulpirids etwa 100-fach wirksamer bezüglich der PRL-Sekretion ist als das (+)-Isomer. Er fand ebenfalls, daß die Dopamin-Metaboliten unter (-)-Sulpirid stärker ansteigen. Das (+)-Isomer ist jedoch toxischer (MONTANARO, 1979). Auch in allen anderen Versuchen erwies sich das (-)-Isomer als wirksamer, zum Beispiel in der Verdrängung von 3H-Spiroperidol 10-40-mal (MELTZER, 1982; JENNER, 1980). Auf Hypophysenzellkulturen zeigte DELITALA, 1979, daß die PRL-Steigerung über Dopamin-Rezeptoren geregelt wird. Nach Läsion der Rezeptoren haben die substituierten Benzamide keinen Einfluß mehr auf das Prolaktin. In vitro ist dieser Effekt viel geringer als in vivo. Nicht zu den bisherigen Theorien paßt, daß die Dopamin-Rezeptoren in der Hypophyse an Adenylat-Cyclase gebunden zu sein scheinen (AHN, 1979). MOWLES, 1979, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen.

Neuerdings wurde sogar entdeckt, GIANNOTASIA, 1981, daß das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) in der Rattenhypophyse durch Dopamin gehemmt wird, allerdings nur bei weiblichen Tieren. Mit 3H-Sulpirid konnten Rezeptoren in der Hypophyse nicht markiert werden. In der Verdrängung von 3H-Spiroperidol in der Hypophyse sind Sulpirid und Metoclopramid in Relation zu anderen Neuroleptika viel wirksamer als im Striatum (MELTZER, 1982). STEFANINI, 1981, postulierte, daß diese Verdrängung nur in Gegenwart von Na^+ möglich ist. Damit hält er das Vorhandensein einer Subpopulation von Rezeptoren für erwiesen, die spezifisch auf die substituierten Benzamide reagieren. Von allen Benzamiden haben den ausgeprägtesten PRL-steigernden Effekt Bromoprid, Sultoprid und Tiaprid, sowie die neuen Substanzen AHR 5645 B und AHR 6029. Bei AHR 8764 wurde keine PRL-steigernde Eigenschaft festgestellt (MELTZER, 1982).

Bei den substituierten Benzamiden korreliert die PRL-Steigerung im Vergleich mit anderen Neuroleptika gering mit der Fähigkeit 3H-Spiroperidol im Gesamthirn zu verdrängen. Dies ist bei TIAPRID am auffallendsten. Berücksichtigt werden muß, daß die PRL-Sekretion auch unter der Kontrolle anderer Neurotransmittersysteme steht. FANG und SHIAN, 1981, halten vor allem einen serotoninergen Mechanismus für möglich. Nach i.v. Injektion von Sulpirid steigt der PRL-Spiegel bereits nach 5-20 Minuten signifikant an (POLLERI, 1979). Dieser Anstieg ist kaum dosisabhängig, da die Antwort von 0,5 bis 15 mg/m^2 Körperoberfläche identisch ausfällt. Dagegen ist der Anstieg unter Metoclopramid stark dosisabhängig. Derselbe Autor bemerkt keinen Einfluß auf LH, FSH, TSH. Hingegen sah MASSARA, 1978, eine Steigerung des TSH-Spiegels, allerdings nur bei Frauen. Lag eine Hypothyreose mit bereits erhöhtem TSH vor, so führte Sulpirid einen noch stärkeren Anstieg herbei, während bei Hyperprolaktinismus der PRL-Spiegel nicht weiter steigt. Dagegen zeigen Prolaktinome mit normalen Basalspiegeln eine verstärkte Antwort auf Sulpirid (PORTIOLI, 1978). Nicht bei oraler Gabe, jedoch bei der i.m. Applikation sah TISSARI, 1979, eine Erhöhung des TSH-Wertes.

Es werden vier Möglichkeiten diskutiert, den PRL-Spiegel Anstieg zu erklären:

- die substituierten Benzamide stimulieren im Hypothalamus eine prolactine-releasing-factor (PRF)
- sie hemmen im Hypothalamus den prolactine-inhibiting-factor (PIF). PIF ist möglicherweise Dopamin (MAC LEOD, 1977)
- sie hemmen Dopamin auf dem Niveau der Hypophyse (DEBELJUK, 1974)
- es besteht eine direkte Wirkung auf die laktotropen Zellen, auf denen D²-Rezeptoren entdeckt wurden (CRONEN, 1980).

Die Modelle 3 und 4 konnten nur in vitro nachgewiesen werden. Es wurde erwogen, diesen Effekt therapeutisch zu nutzen.

So schlug L'HERMITE, 1978, Sulpirid als Ovulationshemmer vor. YLIKOR-KALO, 1982, empfiehlt nach Ergebnissen einer Doppelblindstudie 2x50 mg Sulpirid bei Hypogalaktie. Eine italienische Gruppe entwickelte einen Test mit Sulpirid zur Erkennung von Prolaktin-Adenomen (PROTIOLI, 1978). Weitere Befunde liegen über die Beeinflussung des Wachstumshormons vor. Bei Akromegalie senkt Sulpirid den HGH-Spiegel. SCHAISSON, 1974, konnte bei geistig behinderten Kindern, die mit Sulpirid behandelt wurden, nicht feststellen, daß sich HGH veränderte.

Wahrscheinlich wird die Ausschüttung von LHRH auf hypothalamischer Ebene gehemmt (GASNAULT, 1971). Dadurch fallen die monatlichen LH-Peaks unter längerer Sulpiridbehandlung aus, es kommt zur Amenorrhoe. Meerschweinchen, die über 10 Tage mit Sulpirid behandelt wurden, zeigten eine gesteigerte Fluoreszierung von Neuronen in der A 12 Region des Tuberoinfundibulargebietes, die dafür sprechen, daß LHRH in diesen Zellen gespeichert und nicht mehr ausgeschüttet wird (HERMAND, 1975).

Auf die ACTH-Sekretion besteht kein Einfluß. Corticosteroide bleiben nach Sulpirid unverändert (COSTALL, 1978). Unter Metoclopramid wurde Aldosteron von 9.7 ± 3.3 auf 17.1 ± 5.9 µg/ml signifikant gesteigert (CRONIN, 1982).

Zusammenfassung

Die Wirkung der substituierten Benzamide im tubero-infundibulären System ist nicht vollständig aufgeklärt. Unter allen gebräuchlichen Psychopharmaka zeigen sie den deutlichsten Anstieg des Prolaktinspiegels. Es ist nicht geklärt, ob ein ständig erhöhter Prolaktinspiegel eine Dauerschädigung bei der Frau hervorruft. Andere Hormone werden nicht wesentlich beeinflusst. Bei Hypothyreose sollten Benzamid-Präparate nur vorsichtig verwendet werden.

2.7. Klinische Studien mit den substituierten Benzamiden

2.7.1. Einleitung

Anhand der Analysen und des Vergleichs zahlreicher klinischer Studien mit den verschiedenen Benzamiden soll versucht werden, die Wirkung und die Indikationen der wichtigsten Vertreter dieser Gruppe zu beschreiben und zu beurteilen. Am Ende soll über die bisherigen Erfahrungen mit unserem Prüfpräparat Amisulprid berichtet werden und eine Einordnung in die Gruppe der substituierten Benzamide und der Neuroleptika insgesamt versucht werden. Die Substanzen werden einzeln besprochen, und die vorliegenden Studien am Ende jedes Kapitels stichpunktartig aufgeführt. Die umfangreichste Übersichtsarbeit über die klinische Anwendung der Benzamide wurde von PESELOW, 1982, geschrieben.

2.7.2. Metoclopramid

Mit deutlichem Abstand ist Metoclopramid der wichtigste Vertreter der substituierten Benzamide, der in der Gastroenterologie eingesetzt wird. Metoclopramid erhöht die Motilität des Gastrointestinaltraktes durch Beeinflussung des dorsalen-motorischen Vaguskerne (GOYAL, 1978). Dies kann jedoch nicht der einzige Wirkmechanismus sein, denn der Effekt bleibt nach Vagotomie bestehen. Die Wirkung wird durch die Sekretionssteigerung von Acetylcholin erklärt oder durch eine Senkung der Empfindlichkeit der muskarinergen Synapsen (NOWAK, 1982). Eine Wirkung an serotoninerge und purinerge Rezeptoren wurde ebenfalls beschrieben (OKWUSABA, 1975). Eine gleiche Wirkung wurde auch bei Bromoprid und Tiaprid beobachtet, während für Sulpirid nur BOCCADORO, 1972, eine Steigerung der Motilität befürwortet. Sultoprid dagegen hat diese Eigenschaft nicht. In der Therapie des Magenulkus sieht ALBORT, 1969, eine Indikation für Metoclopramid. Wirkungen an peripheren Dopamin-Rezeptoren scheinen bei der gastrointestinalen Wirkung von Metoclopramid keine Rolle zu spielen.

Die Hauptindikationen für Metoclopramid sind der nervöse Magen und funktionelle Darmbeschwerden. In den USA wird Metoclopramid auch in der Behandlung der diabetischen Gastroenteropathie mit Erfolg eingesetzt. Auch die Refluxoesophagitis wird gebessert (PERKIL, 1979). Veränderungen des Oesophagusdruckes wurden nicht festgestellt. Durch die höhere Motilität kann die Aufnahme verschiedener oral verabreichter Medikamente gebessert werden. Ebenso lassen sich röntgenologische Untersuchungen mit Bariumbrei schneller und gezielter durchführen (SCHULZE-DELRIEU, 1979). Weitere Indikationen sind Pylorusspasmus und Gallenentleerungsstörungen.

Metoclopramid steht an neunter Stelle der am häufigsten verwendeten Medikamente in Europa (LUST, 1976). Bezüglich der psychotropen Wirkung gibt es Autoren, die sich für (JENNER, 1979) und gegen (BORENSTEIN, 1965) eine neuroleptische Wirkung der Substanz aussprechen. Mehrere Fallberichte weisen auf die Möglichkeit hin, bei Kindern akute Dystonien auszulösen (LANE, 1983; UPHAM, 1983; FUMIANI, 1975). Die Dosis lag zwischen 0,75 und 3 mg/kg. In einer offenen Studie zeigte BORENSTEIN, 1965, eine mäßige Wirkung von Metoclopramid auf verschiedene psychische Erkrankungen. Immerhin fand STANLEY, 1979, mittels der Brief Psychiatric Rating Scale eine signifikante Besserung bei chronisch Schizophrenen. Extrapyramidale Nebenwirkungen scheinen eher häufig zu sein. Eine sedierende Wirksamkeit wies NAKRA, 1975, an gesunden Versuchspersonen im Doppelblind-crossover-Versuch nach. Gegen Placebo untersuchte DOONGAGI, 1982, den Effekt der Substanz auf Spätdyskinesien und fand auf der Abnormal involuntary movement scale (AIMS) eine signifikante Besserung. GRIMES, 1982, sammelte 12 Fälle von Spätdyskinesien, die durch monatelange Applikation von Metoclopramid verursacht waren. Es liegen auch Berichte über das Auslösen einer Blutdruckkrise und exzessiven Tremors bei einer alten Frau vor (AHRENHEIM, 1982). Diagnostisch kann es als Funktionstest der Prolaktin-Sekretion verwendet werden (SOWERS, 1976).

Klinische Studien mit Metoclopramid (MCP)

a) offene Studien

Autor	Jahr	Pat.-zahl	Medikament	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
BORENSTEIN	1965	48	MCP	20-100	3 Wochen	8 Schizophhr. 6 chron. Delir 3 akutes Delir 12 Cyclothymie 4 unip. Depr. 11 Epilepsien	2 von 8 in 14 Tagen gebessert 2 von 6 in 14 " 2 von 3 in 14 " 4 von 12 gebessert keiner gebessert 8 von 11 in Psyche gebessert; 4 mehr Anfälle
						4 Verhaltensstörungen	2 von 4 gebessert

STANLEY	1979	8	MCP	320-1000	8-22 Tage	chron. Schizophrenie m. akuter Exazerbation 15 Tage Washout	signifikante Reduktion im BPRS und CGI 1 sehr gut, 5 gut, 2 mäßig nach Absetzen Verschlechterung
---------	------	---	-----	----------	-----------	--	---

FUMANI	1975	1 Kind 6 a	MCP	3 mg/kg	---		Auftreten einer facialbetonten starken Dyskinesie
--------	------	---------------	-----	---------	-----	--	---

SPINA	1976	4 Kinder 9-11 a	MCP	0.75-1.1 mg/kg	2-13 Tage		Dyskinesien als Nebenwirkung einmal pathologisches EEG
-------	------	--------------------	-----	----------------	-----------	--	---

b) Doppelblindstudien mit Metoclopramid (MCP)

NAKRA	1975	10	MCP Placebo Crossover	15 mg/kg	3 Wochen	Psychosen	Sedierung stärker unter Metoclopramid, Angst nimmt ab, nicht antipsychotisch wirksam
DOONGAGI	1982	81	MCP Placebo	40 mg i.v.	einmalig	Spätdyskinesien	sign. Besserung auf AIMS 10 % akute Dystonien Mittel zur Differentialdiagnose neuroleptischer Dyskinesien gegen andere Dyskinesien

2.7.3. Sulpirid

Zu Sulpirid liegen die umfangreichsten klinischen Studien vor, denn es ist am längsten im klinischen Gebrauch. Zwei Fragen stehen bei der Verwendung von Sulpirid im Vordergrund:

- Findet sich ein dosisabhängiger Unterschied in bezug auf die Wirkung bei Schizophrenien und Depressionen?
- Hat Sulpirid gegenüber vergleichbaren Neuroleptika weniger extrapyramidale Nebenwirkungen?

Als Indikation für Sulpirid gibt die American Psychiatric Association chronische Schizophrenien mit psychomotorischer Hemmung, inertes Verhalten, Initiativverlust, Apragmatismus, Autismus und Affektarmut an. Dabei gilt als vorteilhaft, daß die antipsychotische Wirkung bei 1200-2400 mg/die nicht mit Sedierung verbunden ist.

Die offenen Studien von NISHIURA, 1976; HAASE, 1974; BURCHARD, 1972 weisen die antipsychotische Wirkung bei 200-2600mg/die nach.

ELIZUR, 1975, beurteilte den Erfolg auf psychotische Symptome als gering. Er beobachtete Spannung, Apathie, Lethargie und Depression unter der neuroleptischen Dosierung mit Sulpirid. Skalen zur Beurteilung des psychischen Status verwenden jedoch nur RIMON, 1974; MIELKE, 1977 und BJERKENSTEDT, 1979. Es liegen auch Studien vor, die einen günstigen Einfluß bei der Therapie von Drogenabhängigkeit (PLANCHE, 1975), Schulangst (ABE, 1976) und Spätdyskinesien verzeichnen (CASEY, 1979).

In den ersten Arbeiten zu den thymoanaleptischen Eigenschaften von Sulpirid wird es zunächst nur bei reaktiven Depressionen mit gutem Erfolg eingesetzt (VOLMAT, 1981) oder mit Lithium oder Amitriptylin zusammen gegeben, um von diesen Medikamenten einzusparen. In den offenen Studien zur antidepressiven Wirkung werden Dosen von 150-300 mg/die gegeben. Die Wirkung setzt nach etwa 8 Tagen ein und ist besonders gut auf psychosomatische Symptome und vitalisierte Depressionen. Ambulant ist Sulpirid gut verwendbar.

Die antipsychotische Wirkung wurde in Doppelblindstudien gegen Haldol (TAVERNA, 1972; CASSANO, 1975) Perphenazin (ASADA, 1976; AMUSAKA, 1973) Trifluoperazin (EDWARDS, 1980) und Chlorpromazin (TORU, 1977; BRATFOSS 1979; PICHOT, 1979; SEDVALL, 1983) geprüft.

Im Vergleich zu Haldol wird es gleich gut in der antipsychotischen Wirksamkeit eingestuft, wobei Haldol wohl unterdosiert war. Auch zu Trifluoperazin und Chlorpromazin wird es als gleichwertig bezeichnet. Pichot findet gegenüber Chlorpromazin einen stärkeren Effekt bezüglich des Gesamtscores und des Hostilitätscores im BPRS. Bei Sedvall ist unter Sulpirid die antiautistische Wirkung stärker ausgeprägt. In den beiden Perphenazinstudien schneidet einmal Sulpirid und einmal Perphenazin besser ab. Gegen Placebo liegt eine Doppelblindstudie von BLANCO, 1972, bei chronisch Schizophrenen vor. Sulpirid war deutlich wirksamer, es bestand keine Korrelation zu Alter und Hospitalisationsdauer. Eine Cross-over-Studie mit nachfolgender Behandlung mit Placebo und Sulpirid veröffentlichte BELLOMO, 1972; 15 von 20 Patienten wurden besser unter Sulpirid, nur 3 von 20 unter Placebo.

Bezüglich der antidepressiven Wirkung von Sulpirid liegen auch Doppelblindstudien vor. Einfachblind wies NISKANEN, 1975, auf der Hamilton-Skala eine signifikant bessere Wirkung von Sulpirid (400-1000 mg) gegen Amitryptilin nach. Er weist auf die deutliche psychomotorische Anregung hin. Doppelblind gleiches Ergebnis fünf Jahre später bei gleichartigem Design, allerdings mit 56 % beachtliche Häufigkeit von extrapyramidalen Nebenwirkungen durch Sulpirid (AYLWARD, 1980). Gleich gut schnitt es auch gegen Tianeptin ab mit einer relativ hohen Durchschnittsdosis von 450 mg.

Wiederholt wird auf die fehlende anxiolytische Wirkung hingewiesen, die von MUZIO, 1975, im Doppelblindversuch gezeigt wurde. Dabei hatte Sulpirid zwar einen deutlich antidepressiven Effekt, aber Diazepam war überlegen in Bezug auf Besserung der Angstsymptomatik. Bei Neurosen schnitt Sulpirid gegen Chlordiazepoxid einmal gleich und einmal schlechter ab (TORU, 1976), wohingegen es bei Psychosomaten unterschiedlicher Art gleich gut wirkte. Angewandt wurden jeweils Dosen um 200 mg. Aufgrund dieser zahlreichen Untersuchungen muß man die dosisabhängige Wirkung von Sulpirid für nachgewiesen betrachten (COLLARD, 1969; CASSANO, 1975).

Besonders in der ambulanten Versorgung wird Sulpirid für ein sehr breites Spektrum neuropsychiatrischer Krankheiten angewendet.

DE MAIO, 1982, sieht gute Erfolge beim Alkoholentzug in Kombination mit Methadon. Bei chronischem Delir wirkt Sulpirid gut auf mentale Automatismen. Bei akutem Alkoholismus ist es indiziert in der Ausklangsphase. Es wirkt gut auf Bradypsychie und Athymhormie bei 600-1200 mg.

Französische Autoren sehen Sulpirid als Mittel der ersten Wahl für Depressionen bei Epileptikern und der Porphyria acuta intermittens. Bei Depressionen mit stark suizidaler Komponente wurde es von VOLMAT, 1981, mit Amitryptilin kombiniert. Obwohl schon vielfach erfolglos vorbehandelt war, brachte die Kombination von Sulpirid mit Meclofenoxat bei 52 Psychosen mit 56% gute Erfolge (SANDRETTO, 1975). LACLAM, 1982, sah Sulpirid erfolgreich in der Kombination mit 3 x 2,5 mg Lorazepam.

In der Ophthalmologie ist Sulpirid wegen seiner Eigenschaften als Carboanhydrasehemmer brauchbar zur Einsparung von Betablockern und mit Atropin und Diazepam kombiniert zur Prämedikation in der Augen Chirurgie (AMSTASSIADES, 1975; GUARDASOLE, 1975). Es liegen auch Erfolge bei Prostatahyperplasie (SHIROSE, 1982) und psychofunktionellen Herzbeschwerden vor (DELTEIL, 1972). Es wird zur besseren Führung der Patienten auch gerne in der Neurochirurgie (HAASE, 1974) bei Transplantationspatienten (METELLUS, 1981), posttraumatisch (ALBERTINI, 1976) und bei chronischen Dermatosen (BORELLI, 1976) eingesetzt. Die Dosen liegen ebenfalls bei etwa 200 mg.

Auf die sehr geringe Zahl von Nebenwirkungen weisen zahlreiche Studien hin (BLAU, 1982; SEDVALL, 1983; ELIZUR, 1975). Zusammenfassend gibt SAUZE, 1980, 8% anticholinerge, 19% extrapyramidale Nebenwirkungen und in 3% Sedierung an. Dennoch scheinen leichte und gut beherrschbare extrapyramidale Reaktionen häufig zu sein, die aber nicht immer protokolliert werden. Buccolinguale Dyskinesien wiegen dabei vor. Von einer interessanten Beobachtung berichtet DE MAIO, 1978, er sah bei chronisch Heroinsüchtigen in 43% der Fälle nach 400 mg Sulpirid i.m. (nicht p.o.) Frühdyskinesien. Er erklärt dies durch einen

Dopaminüberschuß. Auf die Gefahr von Spätdyskinesien weisen GERLACH, 1982, sowie INDO und ANDO, 1982, hin, die unter 282 Parkinsonkranken bei 10 Patienten Sulpirid als Ursache anschuldigen konnten. Es wird der Vermehrung von D2-Rezeptoren zugeschrieben.

Sulpirid hat einen geringen antihypertensiven Effekt. LICATA, 1981, berichtet jedoch auch über eine hypertensive Krise mit akutem Lungenödem nach 200 mg p.o.. Die Blutdrucksenkung wird durch Hemmung der peripheren präsynaptischen DA2-Rezeptoren erklärt, sie ist einfach mit Sympathikomimetika zu regulieren. In der Gastroenterologie kann es bei Magen - Darm - Geschwüren zusätzlich verwendet werden (CHEVREL, 1982; ALBORT, 1969). BESANCON, 1982, weist bei 70 Patienten eine gute Wirkung bei hämorrhagischer Kolitis nach.

Wichtig, aber an anderer Stelle ausführlicher beschrieben, sind die Nebenwirkungen durch den überhöhten Prolaktinspiegel. Damit in Verbindung stehen könnten auch Potenzstörungen und Anaphrodisie unter Sulpirid.

Ein sedierender Effekt in niedriger Dosierung wurde von LEWRENZ, 1974, anhand psychophysiologischer Tests abgelehnt. Es wirkt eher anregend, denn ein Teil der Patienten klagt über Schlafstörungen. HAASE, 1974, beschreibt Sedierung ab 900 mg. Nach seiner Terminologie liegt die neuroleptische Schwelle bei 400 mg, die neuroleptische Potenz wird mit 0.5 (CPZ = 1.0) angegeben. Er schlägt Sulpirid als schwaches Langzeitneuroleptikum vor; andere Autoren geben allerdings an, daß die Wirkung nach 5-6 Wochen deutlich nachläßt.

Über negative Wirkungen auf Laborparameter gibt es keine Hinweise, auch scheint das Risiko der Photosensibilisierung gering. Wegen der geringen Eiweißbindung treten keine Interferenzen mit anderen Medikamenten ein.

Diagnostisch kann Sulpirid bei Verdacht auf Chorea Huntington oder bei Verdacht auf Phäochromozytom anstelle von Phentolamin verwendet werden (NARANJO, 1981).

a) offene Studien

Schizophrenien

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnosen	Beurteilung
LEGER	1970	90	Sulpirid	300-1000	1-8 Wo.	akute Psychosen	50% sehr gut oder gut
BOUVIER	1970	30	Sulpirid	400-1000	2-6 Wo.	akute u. chron. Psychosen	50% sehr gut, 24% gut
BURCHARD	1972	30	Sulpirid	800-1200	40 Tage	12 Schizophrenie, 9 Cyclothymie 9 Neurosen	9 von 12 Besserung 5 von 9 Besserung 6 von 9 Besserung
ABE	1972	14	Sulpirid	100-200 10 mg/kg	2-14 Tage	12 Schizophrenie 2 Depressionen mit Stupor	in 2-10 Tagen alle 12 Schizophrenen und nach 10 bzw. 14 Tagen Depressionen besser
D'AMATO	1973	15	Sulpirid	500-800	3-4 Wo.	Schizophrenie	mäßige Besserung in 12 von 15 Fällen; kaum Nebenwirkungen
SUGANO	1973	61	Sulpirid	200-3600	bis 6 Wo.	7 akute, 48 chron., 6 atypische Schizophren.	10 sehr gut, 17 gut, 15 mäßig 6 kein Erfolg
HAASE	1974	26	Sulpirid	200-600	15-17 Tage	akute und chron. Schizophrenien	2 exzellent, 13 sehr gut, 2 gut, 4 mäßig, 5 kein Erfolg; 400-600mg neuroleptisch, 200 mg stimulierend, höhere Dosen leichte Sedierung
SANDRETTO	1975	42	Sulpirid + Meclofen nach 3 Tagen Sulpirid + Meclofen	600 mg i.m. 600 mg i.m. 300 mg p.o. 300 mg p.o.	10-15 Tage	13 Schizophrenen. 11 chron. Delir 4 Bouffées délir. 1 Manie 13 weitere Diagn.	16.8% sehr gut, 46.8% gut, 24% mäßig 19.2% kein Erfolg spektakuläre Erfolge bei den schon vielfach vorbehandelten Pat., bemerkenswert schneller Wirkungseintritt

Autor	Jahr	Pat.- Zahl	Medika- tion	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
ELIZUR	1975	14	Sulpirid	800	4 Wo.	Schizophrenien	5 deutlich besser, 1 teilweise besser, 4 unverändert, 2 schlechter NW: Spannung, Apathie, Lethargie, auf psychotische Symptome wenig Einfluß
NISHIURA	1976	23	Sulpirid	600-1200 300- 600	90 Tage	21 Schizophren. 2 Depressionen	17 exzellent, 3 gut, 3 ohne Erfolg
MIELKE	1977	10	Sulpirid	200-2600	10 Wo.	akute Schizophrenie	8 mäßig besser, 2 unverändert (CGI) 10/18 Items sign. besser im BPRS
BJERKENSTEDT	1979	15	Sulpirid	400-800	4 Wo.	12 Schizophren. 3 Paranoia	alle 15 Pat. sign. besser im BPRS HVA im Liquor, Prolaktin i.S. ohne Korrelation zur klin. Besserung; 3 EPNW, 2 Somnolenz
<u>Depressionen</u>							
NAGASHIMA	1974	25	Sulpirid ambulant	100-450	2-3 Wo.	Depressionen	3 sehr gut, 6 gut, 10 mäßig, 6 ohne Er- folg; Wirkg. nach 1 Wo.; NW.: 1 Urtikaria 1 Akathisie
RIMON	1974	37	19 Chlor- imipramin 18 Sulp.	50-75 200-500	2-8 Wo.	reaktive Depressio- nen auf PCP	12/19 gebessert unter Chlorimipramin 9/18 " " Sulpirid gleich gut auf Beck Depression Inventory; PCP auch gebessert
GALASSI	1976	50	Sulpirid	150-500	4 Wo.	Depressionen	gute Erfolge bei Angstdepression, zu vermeiden bei Erregung betrachtet Sulp. als neurolept. majeur
WALDMANN	1976	53	Sulpirid	150-300	4 Wo.	Altersdepression	20 gut, 18 mäßig, 15 kein Erfolg

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
LACIAM	1982	10	Sulpirid + Lorazepam	150 22,5	10 Tage	reaktive Depression Hauptsymptom: Angst ältere Patienten	erfolgreich bei 64% NW: gut verträglich, appetitsteigernd
LESTENYK	1983	17	Sulpirid	150	20 Tage	starke Depression	13 sehr gut, 4 mäßig Wirkung ab 8. Tag; gute Wirkung auf psychosomat. Symptome; zusätzl. Anxiolytika
<u>Weitere Indikationen</u>							
PLANCHE	1975	2	Sulpirid	1500	4 Wo.	Drogenabhängigkeit depressiv	beide Patienten gut gebessert
ADACHI	1975	19	Sulpirid	200-400	6 Wo.	19 Postmenopauseneros- en	13 sehr gut und gut, 6 mäßig 7 Verdauungsbeschwerden
YIOTZAS	1976	20	Sulpirid	12 Tg. 200 3 Mon. 180 3 Mon. 120	6 Mon.	Colon irritabile	10 exzellent, 3 sehr gut, 2 gut, 5 ohne Erfolg; nach 10 Tagen in 65% alle Sympto- me weg; 3 EPNW
ABE	1976	21	Sulpirid	200	60 Tage	Schulangst	13 von 21 kehren zur Schule zurück; kein Rückfall
NISSEN	1981	30 7-15 a	Sulpirid	3-5 mg/kg	4 Wo.	bei Kindern: Depression, Isolation, Autismus	11% sehr gut 48% gut 41% mäßig
CASEY	1979	11	Sulpirid	400-800	6 Wo.	Spätdyskinesien	10 von 11 gebessert
GERLACH	1982	11	Sulpirid	400 1. Wo. pro Woche 400 mg mehr	6 Wo	antihyperkinetisch; nicht gegen Parkinson Einfachblind gegen Placebo	

b) Doppelblindstudien

Schizophrenien

Autor	Jahr	Pat.- Zahl	Medika- tion	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
BLANCO	1972	89	46 Sulp. 43 Placebo	bis 1400	3 Mon.	chron. Schizophrenien seit 5 Jahren	60% sehr gut oder gut, Sulpirid besser als Placebo, keine Korrelation zu Alter oder Hospitalisierungsdauer
BELLOMO	1972	20	Sulp. Placebo Cross-over	200-800	je 10 Tg. 1 Wo. Wash-out	Schizophrenien	15/20 zeigten deutl. Besserung auf Sulp., 3/20 besser unter Placebo 5 exzellent, 7 sehr gut, 3 gut unter Sulp., 60% totaler Verlust von Illusionen, Hallu- zinationen
TAVERNA	1972	40	20 Sulp. 20 Halop.	200-800 1-4	30 Tage	akute Schizophren.	17/20, 14/20 Haldol besser sign. Besserung von Gedankeninhalten und Stimmung unter Sulp.
AMAKUSA	1973	64	32 Sulp. 32 Perphe- nazin	400-1000 12 - 18	6 Wo.	Schizophrenien	12/27 Sulp. und 16/28 Perphenazin Leichte Besserung; bei chronischer eher Sulp Perphenazin besser auf Halluzinationen
CASSANO	1975	70	34 Sulp. 36 Halop.	100-2300 5-10.5	30 Tage	paranoide und hebe- phrene Schizophren.	BPRS und IMPS etwa gleich Sulp. schnellerer Wirkungsbeginn; Halop. zu gering dosiert
ASADA	1976	76	38 Sulp. 38 Perphe- nazin	300-1200 12-48	10 Wo.	chron. Schizophren.	16/38 unter Perphenazin 19/38 unter Sulpirid besser nach 4 Wochen 14/38 bzw. 25/38 besser nach 8 Wochen Sulpirid signifikant besser

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
PICHOT	1979	59	31 Sulp. 28 CPZ	800-1200 200-300	21 Tage	akute Psychosen	Tag 4 NOSTIE ges. und BPRS Hostilität Sulpirid sign. besser; Tag 28 NOSTIE ges. besser; RR sinkt sign. unter Sulp.
TORU	1972	75	38 Sulp. 37 CPZ	300-1200 150-600	8 Wo.	chronische Schizophrenien	19/38 unter Sulpirid und 11/38 unter Chlorpromazin auf CGI besser gleich gut bewertet; Sulpirid besondere Wirkung auf Aggressivität und Agitation
BRATFOSS	1979	71	32 Sulp. 39 CPZ	300-1800 bis 700	4 -8 Wo.	akute und chron. Schizophrenien	23/32 unter Sulpirid und 30/39 unter CPZ; kein Unterschied in der antipsychotischen Wirkung
EDWARDS	1980	38	19 Sulp. 19 Trifluoperazin	600-1000 15-45	6 Wo.	chronische Schizophrenien	10/17 unter Sulpirid und 11/18 unter Trifluoperazin; nach 6 Wochen besser; Antwort auf Sulpirid korreliert mit Plasma Spiegel; 60% sehr gut oder gut
MUNK-ANDERSON	1983	18	Sulp. Haloperid. crossover	200-1600 1.5-12	12 Wo. dazwischen 1-8 Wo. wash-out	chronische Schizophren.	BPRS kein Unterschied; ähnliche antipsychot. Eigenschaften; NW: vegetativ 12:21, EPNW 2:6; Akathisie 2 Sulpirid günstiger
SEDVALL	1983	50	25 Sulp. 25 CPZ	800 400	8 Wo.	Schizophrenien	Sulpirid: gut gegen Halluzinationen, geringere Konzentration besser für antiautistische Wirkung, weniger NW

Autor	Jahr	Pat.- Zahl	Medika- tion	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
<u>Depressionen</u>							
NISKANEN	1975	20	12 Sulp. 8 Amitrip- tylin	400-1000 75-200	4 Wo.	neurotische und psychot. Depressionen	Hamilton 47% besser unter Sulpirid, 39% unter Amitryptilin; psychomotorische Anregung 0.001 sign. stärker unter Sulp.
AYLWARD	1980	50	25 Sulp. 25 Amitrip.	400-1000 75-200	6 Wo.	Depressionen	kein Unterschied; Sulpirid weniger psy- chomotorisch verlangsamen NW: anticholinerg: 56% Sulp. u. 76% Amitrip.
GUELFY	1981	40	20 Sulp. 20 Tiane- tin	450 37,5	4 Wo.	Depressionen	keine Unterschiede in der antidepressi- ven Wirkung
KAWAKANU	1974	78	39 Sulp. 39 Chlordia- zepoxid	200 30	4 Wo.	Psychosomatosen; Neurosen	bei Psychosomatosen kein signifikanter Unterschied; bei Neurosen Chlordiazep. Besserung in 92%, Sulp. in 79% - CDX besser
MUZIO	1975	20	10 Sulp. 10 Diaze- pam	150-300 15-30	3 Wo.	neurotische Angst	Sulpirid besser für somatische Beschwerden und Depression Diazepam besser auf Angst
TORU	1976	60	31 Sulp. 29 Chlordia- zepoxid	150 32.5	14 Tage	Neurosen	79% unter Sulpirid besser 90% unter Chlordiazepoxid kein signifikanter Unterschied

2.7.4. Sultoprid

In Frankreich ist dieses Medikament bereits sehr verbreitet. Da in Deutschland aber noch keine Zulassung besteht, wurden hier erst wenige Studien durchgeführt. Die Substanz verfügt über einen stark sedativen Effekt und kann bei akuter Manie und Schizophrenie, sowie bei Erregungszuständen verschiedenster Art verwendet werden. Akut wird mit 600-1600 mg i.m. und mit 1200-2400 mg p.o. dosiert (SUGAWARA, 1982).

Die ersten klinischen Studien liegen seit 1975 vor. ROBERT, 1978, setzte es in einer offenen Cross-over-Studie im Vergleich zu 20 mg Fluanison ein und sah 31 auf 50 Erfolge unter Sultoprid gegen 10 auf 50 beim Vergleichspräparat. Auch schon bei nur 200 mg erreichte KAMAL, 1983, in 82% exzellente Wirkung auf Agitation, jedoch nur geringe Wirkung auf Delir und Halluzinationen. Die besten Wirkungen hat Sultoprid bei akuten Manien (MAUREL, 1976; GENEVIEVE, 1976).

Die Besserung tritt im allgemeinen nach etwa 20 Minuten ein. Zwei Doppelblindstudien von 400 mg Sultoprid gegen 5 mg Haloperidol liegen vor (einmalige i.m.-Gabe). ARGUERRA, 1983, sah 76% gute Erfolge bei Sultoprid, 57% bei Haloperidol, während LECUYER, 1983, keinen Unterschied beobachtete.

Eine besonders gründliche Untersuchung legte SAUZE, 1980, über die Wirkung bei 80 Patienten vor. Er betont die besondere Wirkung auf Aggressivität, Verwirrtheit und Psychopathie. Unter der Therapie können Depression, Angst und Selbstentfremdung auftreten. Die Dosis lag zwischen 400 und 4000 mg.

Ebenso gibt es Hinweise auf Erfolge bei Verhaltensstörungen und Aggressivität (PUECH, 1976). Bei einer therapieresistenten Korsakoff-Patientin erzielte CORMIER, 1983, mit der Kombination von 2000 mg Sultoprid und 2000 mg Meprobamat eine deutliche Besserung, nachdem Haloperidol und Fluoridazin nicht erfolgreich waren.

Die Applikation kann nach PLANCHE, 1976, in Notfällen auch per os erfolgen, die Wirkung ist nach 4 Stunden erschöpft. Er empfiehlt nach akuten Ereignissen eine Kur mit 6 x 400 mg/die unter Antiparkinsonschutz. Nach einer Woche sollte die Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum erfolgen.

Unter den Nebenwirkungen stehen extrapyramidal-motorische deutlich im Vordergrund. In einer Studie von LUYEZ-RENAN, 1976, sind 66% der Patienten betroffen, bei SAUZE, 1980, sogar 73%.

Frühdyskinesien sind ebenfalls beschrieben; GADISSEUX, 1982, bemerkte in 30% der Fälle gastrointestinale Nebenwirkungen. Eine hohe Dosierung kann leicht in eine Überdosierung umschlagen. Die Patienten reagieren bei unterschiedlichen Dosen, wegen der hypotensiven Wirkung ist auf den Kreislauf zu achten (PUECH, 1976). In den beiden Doppelblindstudien von MARIE-CARDINE, 1976 und LUYEZ-RENAN, 1976, werden weniger extrapyramidale Nebenwirkungen registriert als unter Haloperidol.

MAURIA, 1976, empfiehlt in allen Fällen prophylaktisch Antiparkinsonmittel zu geben. Er bezeichnet Sultoprid als das Mittel der Wahl bei Erregungszuständen. Bei paranoischen Deliren ist es nicht indiziert. Es gibt noch nicht genügend standardisierte Studien, um das Präparat abschließend beurteilen zu können.

Klinische Studien zu Sultoprid

a) Offene Studien

Autor	Jahr	Pat.- zahl	Medika- tion	Dosis mg/die g/die	Dauer	Diagnosen	Beurteilung	
MARTE- CARDINE	1976	23	Sulto- pid	600-800 mg i.m. od. 1.2 g p.o.	ein- malig	11 manische Anfälle 12 psychomotorische Erregungszustände	7 sehr gut	
							3 sehr gut, 5 gut	
							ersetzt lytischen Cocktail, NW: Hyper- tension, Depression	
PUECH	1976	46	Sulto- pid	400-1200 mg i.m. od. 1,6 g p.o.	3-5 Tage	11 Schizophrenien 10 Delirien 9 Manien 6 Verhaltensstörg. 10 verschiedene	2 sehr gut, 2 gut, 5 mäßig, 2 kein Erfolg	
							1 " " , 5 " , 1 " , 3 " "	
							5 " " , 2 " , 1 " , 1 " "	
							0 " " , 2 " , 2 " , 2 " "	
							0 " " , 2 " , 2 " , 6 " "	
						NW: 13 hypersediert, 2 anxiogen		
LUYEZ- RENAN	1976	50	Sulto- pid	800-2400 i.m. 50-600 p.o.	24 -48 Stunden	akute und chronische Psychosen	25 gut, sehr gut, 12 mäßig, 13 kein Erfolg	
							7 Unverträglichkeiten	
							NW: 66% EPNW, 20% Dyskinesien, 3 Parkin- sonismus, 10 Angstzustände gut bei Autismus, geringe Sedation	
MAURIA	1976	33	Sulto- pid	600-800 i.m. 1200-2000 p.o.	8-15 Tage bis 50 Tg. unterschiedlicher Genese	Erregungszustände	in allen! Fällen erfolgreich = Mittel der Wahl bei Erregungszuständen	
							NW: anxiogen durch die NW, gute Verträglichkeit, systemat. mit AP-Mitteln abdecken	
							3 besser, 2 gleich	
GENEVIEVE	1976	5	Sulto- pid	1200-4000 i.m.	10-200 Tage	Manie		
GUILLMAT	1976	44	Sulto- pid	400 i.m. 400-800 p.o.	10 Tage bis 3 Wo. chron. Psychosen	akute Psychosen	27 exzellent, 7 mäßig, 10 ohne Erfolg	
							3 sehr gut, 1 mäßig, 15 Ohne Erfolg	
							NW: 15 mäßige EPNW, 10 starke EPNW, 1 Hypotension	

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die g/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
PLANCHE	1976	37	Sultoprid u. Zusatzmedikation	600-1600 i.m. od. 2-4.8 g p.o.	3-15 Tage	akute Psychosen	26 sehr gut, 9 mäßig, 2 ohne Erfolg 40% depressive Reaktion
LEGER	1976	20	Sultoprid	600-1600 i.m.	einmalig	akuter Erregungszustand	beste Wirkung auf Psychomotorik, weniger auf Logorrhoe, für Delir geeignet; NW: häufig EPNW, oft folgte Depression
ROBERT	1978	50	Sultoprid Fluanison Cross-over	400 20	15 Tage	27 Schizophrenien 23 gemischte Agitation	mindestens mäßiger Erfolg bei 31/50 unter Sultoprid zu 10/50 unter Fluanison; deutlichere Sedierung. unter Sultop.
SAUZE	1980	80	Sultoprid u. Zusatzmedikation	400-1200 i.m. od. 1200-2000 p.o.	3 Wo.	gemischte Erregungszustände 13 Neurosen 28 Schizophrenien 39 organ. Psychosen	ambulant u. stationär 44 sehr gut, 22 gut, 13 mäßig, 5 ohne Erfolg NW: 59 EPNW, 1 maligne, Somnolenz, Depression, Schlafstörungen; gut bei Cyclothymie, wenig Wirkung bei Halluzinationen
GADISSEUX	1982	33 Kinder 5-14 J.	Sultoprid	5-50 mg/kg	2 Wo.	Erregung Autoaggressivität	48% Heilung oder deutliche Besserung; 36% gleicher Erfolg wie mit Polypharmakotherapie, 16% ohne Erfolg NW: 10 EPNW, 9 GINW, 8 Somnolenz
KAMAL	1983	32	Sultoprid	200 mg	einmalig	Agitation	Besserung in 20 Min., 82% exzellent, weniger Besserung bei Delir, Halluzination, Depression
MOREL	1983	22	Sultoprid Phenothiazin Cross-over	800-1200 i.m. dann 600-2000 p.o.	4 Wo.	14 Schizophrenien 8 Cyclothymien	Sultop. 12 gut, 10 mäßig Phenoth. 4 gut, 18 mäßig NW: Somnolenz Sultop. 7 stark, 5 schwach Phenoth. 13 stark, 9 schwach

b) Doppelblindstudien mit Sultoprid

Autor	Jahr	Pat.- zahl	Medika- tion	Dosis mg/die g/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
ARGUERRA	1983	48	24 Sultop. 24 Halop.	400 mg i.m. 15 mg i.m.	einmalig	akute Erregungs- zustände	76% gute Erfolge mit Sultoprid 57% gute Erfolge mit Haloperidol NW Sultop.: 2 EPNW, 5 Somnolenz NW Halop.: 6 EPNW, 9 Somnolenz
LECUYER	1983	46	24 Sultop. 22 Halop.	400 mg i.m. 10 mg i.m.	einmalig	akute Erregungs- zustände	gleiche Wirkung; mehr Herz, Kreislauf- nebenwirkungen durch Haloperidol, we- niger Somnolenz durch Sultoprid. Halop. besser auf Halluzinationen

2.7.5. Tiaprid

Tiaprid, chemisch dem Metoclopramid sehr ähnlich, hat ein weites und dabei sehr unterschiedliches Wirkspektrum. Ihm werden starke antiemetische, antidyskinetische und analgetische Wirkungen zugeschrieben. Auch ist es wirksam bei Alkoholpsychosen und besonders bei älteren Patienten mit psychischen Störungen indiziert.

Es liegen bisher zu wenige Doppelblindstudien vor, um alle Wirkungen zu belegen. Bevor ich auf wichtige klinische Studien eingehe, möchte ich noch einige Bemerkungen zu tierexperimentellen und Rezeptorstudien mit Tiaprid machen, da Tiaprid sich dabei von anderen Benzamiden unterscheidet. Als einziges Benzamid hemmt Tiaprid dyskinetische Bewegungen beim Meerschweinchen, die durch beidseitige striäre Dopamin-Agonisten-Injektion erzeugt wurden (COSTALL, 1977). Es wird im Radio-Rezeptoren-Assay nur von (+)-Butaclamol spezifisch verdrängt. 3H-Spiperon wird überhaupt nicht von Tiaprid verdrängt, ein Hinweis auf fehlende neuroleptische Eigenschaften (JENNER, 1978).

Tiaprid hat besonders starke Wirkung auf D3 und D4 und ist bevorzugt im Striatum wirksam.

Doppelblindstudien liegen für vier verschiedene Wirkungen vor. Beim Prädelir war es bei jeweils 600 mg in der Wirkung mit Carbamazepin vergleichbar. Carbamazepin wirkte besser auf Alpträume, Angst und Halluzinationen, während Tiaprid besser Aggressivität und Erregung verminderte (AGRICOLA, 1982).

Gegen Meprobamat wurde es von PEYRAMOND, 1978, in einem Doppelblind-cross-over-Design bei akuten Erregungszuständen geprüft, die in 23 Fällen durch senile Involution, in 13 Fällen durch Alkohol und in 14 Fällen durch vaskuläre und neurologische Störungen bedingt waren. Bei 25 Patienten wirkte Tiaprid besser, bei einem Patienten Meprobamat und bei 16 Patienten wurden beide als gleich gut eingestuft. SHAW, 1983, verglich Tiaprid mit Chlormethiazol bei akutem Alkoholismus. Halluzinationen werden weniger gut beeinflusst, aber Tiaprid wirkt besser bei Aggressivität.

Die analgetische Wirkung findet GENNARI, 1982, belegt durch leichten, aber signifikanten Anstieg von beta-Endorphinen, den er doppelblind gegen Placebo belegte.

Die offenen Studien mit Tiaprid sind hingegen zahlreich. COURRIER, 1978 und DIVISA, 1978, sowie ERNST, 1978, und GUILMOT, 1981, sehen beim Delirium tremens und chronischer Alkoholpsychose eine gute Wirkung; in 24 Stunden wirkt es auf Angst, in 5 Tagen auf Oneirismus und nach etwa 10 Tagen auf Verwirrungszustände, bei noch längerer Therapie sind auch Charakterstörungen zu beeinflussen. HUBERT, 1976, untersuchte 131 chronische Alkoholiker und sah nach 3 Wochen gute und sehr gute Erfolge, bei Delir in 27%, bei Prädelir in 95%, bei Verhaltensstörungen in 63% und Tremor in 93%. Tiaprid kann auch beim Entzug verwendet werden (ANGELI, 1982).

Alterspsychosen in Form von seniler Agitation wurden von CHEVALIER, 1978, und DIVISA, 1978, mit Tiaprid behandelt. Abnahme von Erregung und Schmerzen war der Haupttherapieerfolg. Nebenwirkungen, wie trockener Mund und Somnolenz, traten gelegentlich auf, ansonsten wurde das Präparat sehr gut vertragen (COSTA E SILVA, 1982). Mit einer Dosierung von 100-400 mg sah TAILLEFER, 1983, exzellente Erfolge bei Schlafstörungen und Angst bei älteren Patienten. HERIMAU, 1983, behandelte ein weites diagnostisches Spektrum mit Tiaprid (Hysterie, Depression, Angstneurosen, Hypochondrien), und sah in 60-70% Erfolge nach etwa 7 Tagen und betont ebenfalls die gute Verträglichkeit.

Vielversprechend ist die Wirkung von Tiaprid auf Spätdyskinesien nach Neuroleptikatherapie und bei verschiedenen dyskinetischen Syndromen (CZANDA, 1982; LUTRAND, 1978). Dazu zählen Chorea Huntington, Chorea Sydenham und bucco-faciale Dyskinesien, den Indikationen mit den besten Behandlungserfolgen. ZARRANZ, 1980, fand allerdings keinen therapeutischen Effekt bei extrapyramidal-motorischen Störungen mit 300 mg Tiaprid, auch NOLEN, 1982, beurteilte die Möglichkeiten des Tiaprids bei Spätdyskinesien als mäßig. CETTERIA, 1982, besserte signifikant auf der AIMS-Skala eine Patientin mit schwerer Spätdyskinesie auf Neuroleptika innerhalb einer Woche. Auch FERRARI, 1981, und CZANDA, 1982, setzten Tiaprid erfolgreich bei Spätdyskinesien ein, jedoch jeweils nur bei wenigen Patienten. Insgesamt sind die Resultate noch nicht ausreichend, um die in Tiaprid gesetzten

Hoffnungen bei diesem sich heute nach 30 Jahren Neuroleptikatherapie als so schwerwiegend erweisenden Problem zu erfüllen.

Über Therapieerfolge bei Trigeminusneuralgie und Cluster-headache berichtete LEGER, 1983; erfolgreich wurde Tiaprid auch bei Tics (300 mg, 8 Tage lang; FELDMANN, 1982) und Gilles de la Tourette-Syndrome bei Kindern eingesetzt (5mg/kg, EGGERS, 1982). PUECH, 1982, empfiehlt Tiaprid bei Erregung während der Eröffnungsphase in der Perinatalogie, da keine Fetusschädigung zu befürchten sei.

Neuerdings wird auch von einer analgetischen Wirkung des Tiaprid berichtet (LE DEREFF, 1982). Die Schmerzschwelle wird auf dem Niveau des mesolimbischen Systems angehoben. Mit 150-400 mg/die ist es als Analgetikum bei älteren Patienten und Alkoholikern einsetzbar (CASSAN, 1978). In der HNO-Heilkunde sah BELKAKIA, 1978, gute Erfolge mit Morbus Menière, Barre-Liéou- Syndrome und Facialisparesie.

Die Nebenwirkungen von Tiaprid beschränken sich auf geringe Sedierung und leichte Somnolenz in wenigen Fällen (COSTA E SILVA, 1982). Als einziges Benzamid besitzt Tiaprid einen anxiolytischen Effekt, der aber wegen der großen Anzahl der zur Auswahl stehenden Präparate noch nicht ausreichend untersucht ist.

Klinische Studien mit Tiaprid

a) Offenen Studien

I. Alkoholismus

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
COURRIER	1978	16	Tiaprid	150-800	2 Wo.	7 Delirium tremens 9 chron. Alkoholism.	4 von 7 gebessert 6 von 9 gebessert bei 2 Pat. Anstieg von CPK u. Amylase
ERNST	1978	20	Tiaprid	300-600	4 Wo.	verschiedene Formen des Alkoholismus	8 sehr gut, 9 gut, 3 ohne Erfolg/Korsakoff; Tiap. als Entzugsprophylaxe NW: 3 akute Depressionen, kein Einfluß auf Insomnie
MARX	1981	22	Tiaprid	100 i.m. od. 200-300 p.o.	2 Wo.	Alkoholiker in Abstinenz	11 sehr gut, 9 gut, 6 mäßig wirkt gut auf Verhalten, Zittern und alkoholbedingte chron. Verdauungsbeschwerden
GUILLMOT	1981	20	Tiaprid	200-1200	24 Stund. bis 15 Tage	2 akuter Rausch 2 Prädelir 6 Delirium tremens 3 Erregungszustände 7 Schmerzsyndrome	gute Wirkung bei allen Formen des Alkoholismus, gering analgetisch, gute Verträglichkeit
ANGELI	1982	16	Tiaprid	100-1700 in 24 h - Infusion dann 1200 p.o.	5 Tage	Entzugstherapie 11 Alkoholismus 3 Medikamente 2 Morphin	6 exzellent, 6 gut, 4 mäßig NW: Schlafstörungen
JOLIOT	1982	30	Tiaprid	300-900	10 Tage	Alkoholismus	5 sehr gut, 19 gut, 6 mäßig NW: 1 Somnolenz, 2 Euphorien

II. Psychiatrische Erkrankungen bei Älteren

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
CHEVALIER	1978	34 69-101 J.	Tiaprid	200-300	4 Wo.	akute u. Chron. Altersagitation	Abnahme der Erregungszustände und Besserung der diversen körperbezogenen Symptome
TAILLEFER	1983	45 63-97 J.	Tiaprid	100-400	2-4 Mon.	Schlafstörungen Angst u. Agitation im Alter	27 exzellent, 11 gut, 5 mäßig, 2 schlechter
COSTA E SILVA	1982	30 62-65 J.	Tiaprid	400	2 Mon.	Alterspsychosen	20 gut, 4 mäßig, 6 kein Erfolg NW: trockner Mund, Somnolenz
HUCH <u>III. Bewegungsstörungen</u>	1982	22	Tiaprid	50-600	6 Wo.	Unruhe bei Älteren	13 sehr gut, 4 gut, kaum NW
LUTRAND	1978	30	Tiaprid	400-800	3 Wo.	Dyskinesien davon 14 EP, 13 Alkoholis. 2 Lithium-Tremor 1 Konversionsdyskin.	deutliche Besserung in 66%, gute Verträglichkeit
EMILE	1981	14	Tiaprid	300-900	6 Jahre	Dyskinesien	guter Anfangseffekt bleibt nicht immer erhalten; senile Chorea besser als Hunting-ton Chorea; NW: 3EPNW, nach Dosisred. besser
CZANDA	1982	62	Tiaprid	100 i.m. 100-300 p.o.	3 Tage 2 Wo.	extrapyramidale Syndrome	Chorea Huntigton 6 von 7 besser, Chorea Sydenham 1 sehr guter Erfolg; buccofaciale Dyskinesien 4/5 gut, Torticollis 3 von 9 besser; wenig Einfluß auf Tremor

IV.
Weitere Indikationen

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
KHALFA	1976	81	Tiapid	100 beim Aufwachen 100 24 h später	post OP	Frischoperierte	72% Erfolge bei Erregung 50% bei Schmerzen
CASSAN	1978	143	Tiapid	150-300 i.v.	1 Woche	starke Schmerzen	wirkt innerhalb weniger Minuten, Effekt hält ca. 2 Stunden an, bei 40% ohne Erfolg; NW: Somnolenz, Akathisie, Amen.
BELKAKIA	1978	60	Tiapid	100-200 i.v. 150-300 p.o.	1 Wo. 14 Tage bis 3 Mon.	Beschwerden in der HNO-Heilkunde	16/20 besser bei Kopfschmerzen 6/6 " " Barré-Liéou-Syndrom 7/8 " " NNH-Schmerzen 6/8 " " M.Meniére 6/6 " " Facialisparesie
DIVISA	1978	50	Tiapid	150-800	2-6 Wo.	gemischte Diagnosen	11/14 Alkoholismus gebessert 9/14 senile Agitation " " 7/7 bucco-faciale Dysk. " " 0/3 Torticollis spast. " " 1/2 senile Chorea " " 0/4 Tremor " " 4/4 Schmerzsyndrome " "
HERMIAUX	1983	29	Tiapid	300 zusätzl. Neurocil bei 13 Pat.	27 Tage	gemischte Diagnose	62% Erfolg bei ängstl. depressiv. Syndrom 69% " " psychosomat. Beschwerden
BENEZET	1982	20	Tiapid	150-300	1 Wo.	Amputationsschmerz	8 schmerzfrei, 3 gut, 2 ohne Erfolg Paracetamol ebenfalls erfolglos

Autor	Jahr	Pat.-Zahl	Medikation	Dosis mg/die	Dauer	Diagnose	Beurteilung
LE DEREFF	1982	27	Tiaprid	300-600 i.m. besser als Anwendung p.o.	mehrmalige Anwendung	Kreuzschmerzen	Eintritt nach 25-30 Minuten, hält 4 Stunden an
b) Doppelblindstudien							
<u>Verschiedene Indikationen</u>							
AGRICOLA	1982	60	30 Tiaprid 30 Carbamaz.	600 600	1 Wo.	Prädelir	Global gleicher Therapieerfolg, Carbamaz besser bei Angst und Halluzinationen; Tiaprid besser bei Aggressivität NW: Schwindel, GI-Beschwerden
SHAW	1983		Tiaprid Chlormethiazol		kurzfristige	akuter Alkoholismus	Halluzinationen unter Tiaprid weniger gebessert, weniger GI-Beschwerden
PEYRAMOND	1978	42	21 Tiaprid 21 Meprobramat Cross-over	400 800	je 3 Tage 1 Wo. Pause	akute Erregg. bei 29 Involution 13 Alkohol 14 neurol. Erkr.	bei 25 Pat. Tiaprid besser bei 1 Pat. Meprobramat, 16 Pat. gleich; Tiaprid überlegen in Gesamtwirkung, motor. Agitation, Aggressivität; gleiche Wirkung bei Angst, Konfusion u. verb. Agitation NW: Meprobramat sediert stärker
GENNARI	1983	10	Tiaprid Placebo	200 i.v.	einmalig	normale Probanden	Leichter aber signifikanter Anstieg von beta-Endorphinen Plasma-Dopamin-Spiegel fällt

2.7.6. Weitere substituierte Benzamide

Von allen anderen substituierten Benzamiden liegen erst wenige veröffentlichte Studien vor. Sie werden jedoch zur Zeit in vielen Zentren geprüft, und es ist sicherlich in den kommenden Jahren eine große Anzahl von Veröffentlichungen zu erwarten.

GRI 1665 setzte COSTA E SILVA, 1983, zu 72,5% erfolgreich bei depressiven Syndromen ein in einer offenen ambulanten Studie.

RICHOE, 1982, verglich es mit Imipramin bei Depressionen und stellte eine schnellere Wirkung und weniger Nebenwirkungen fest.

Alizaprid und Bromoprid besitzen bei Patienten mit prä- und postoperativen Erbrechen, sowie bei Erbrechen nach Radium- oder Zytostatikatherapie eine sehr gute antiemetische Wirkung.

Veraliprid scheint bei Menopausenbeschwerden einsetzbar zu sein.

Einen sehr starken antipsychotischen Effekt darf man von YM 08050 und Cleboprid erwarten. Ein weiteres Benzamid ist Maclobamid (RO 11-1163), das pharmakologisch ein MAO-Hemmer ist. Es soll eine antidepressive Wirkung besitzen (LARSEN, 1983).

Klinische Studien mit GRI 1665

Autor	Jahr	Pat.- zahl	Medik.	Dosis	Dauer	Diagnose	Beurteilung
RICHOE	1982	36	GRI 1665 Imipramin	DBS	erste	Ergebnisse	schnellerer Wir- eintritt weniger NW
COSTA E SILVA	1983	40	GRI 1665	offen		depressi- ve Syndrome	in 72,5% gute Ergebnisse

2.7.7. Erst klinische Ergebnisse mit Amisulprid

Da Amisulprid noch keine Zulassung in Deutschland und Frankreich besitzt, liegen erst sehr wenige klinische Untersuchungen mit dieser Substanz vor. Durch die freundliche Unterstützung der Firma Schürholz GMBH, München, war es mir möglich, mich über neueste Ergebnisse zu unterrichten, die nicht veröffentlicht sind, und hier bisher nur innerbetrieblich bearbeitet wurden.

BORENSTEIN führte 1979 einen klinischen Versuch durch mit 78 Patienten (49 ♀; 29 ♂). Die Untersuchungsdauer betrug 7 Tage bis 20 Wochen, die tägliche Dosis lag zwischen 200 und 900 mg, zusätzlich durften auch weitere Psychopharmaka verwendet werden.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über seine Behandlungsergebnisse:

Tabelle 9: Erste klinische Studie mit Amisulprid

Diagnose	Anzahl d. Patienten	Ergebnisse				
		sehr gut	gut	mäßig	unverändert	schlechter
Schizophrenie	23	1	8	3	8	3
Zyklothymie	20	7	4	3	5	1
Chron. Delir	19	7	6	2	3	1
Bouffée dél.	6	2	2	-	1	1
Demenz	5	-	3	2	-	1
Depression	5	2	2	-	1	-
Summe	78	19	25	10	18	7
Prozent		25.8	32.4	13.4	24.3	9.9

Dies gab einen ersten Anhalt, bei welchen Erkrankungen die neue Substanz sinnvoll einzusetzen ist. Es folgte eine große Anzahl offener Studien mit insgesamt etwa 1600 Patienten. Davon waren etwa 600 Prüfprotokolle auswertbar (LECRUBIER, 1982). Die Dosierung lag mit 150 - 600 mg etwas niedriger. Bei dieser niedrigen Dosierung stand bis 300 mg ein antidepressiver und antiautistischer Effekt im Vordergrund. Bei 300 - 500 mg war die Substanz antipsychotisch wirksam bei Verwirrtheit, Halluzinationen und Delir. Bei einer Dosierung über 600 mg setzte eine Sedierung ein, so daß Amisulprid auch bei Unruhezuständen verwendet werden könnte, wie das ihm chemisch am nächsten stehende

Sultoprid. 328 Patienten nahmen Dosen bis 600 mg. Die therapeutischen Ergebnisse sind wie folgt:

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse an 328 Patienten
(LECRUBIER, 1982)

Diagnose	Zahl Pat.	Dosis mg	Behandlungserfolg				schlecht ändert
			sehr gut	gut	mäßig	unver-	
Schizophrenie							
paranoid	59	150-600	26	15	5	7	6
hebephren	37	150-600	11	12	7	7	0
Schizophrenie							
produktiv	42	300-600	20	12	2	7	1
Defekt	54	75-300	18	15	9	8	3
Bouffée dél.	31	150-600	25	2	1	3	0
Psychosen chron. hallu- zinat.	4	150-600	4	0	0	0	0
Depression neurotische	21	200-300	10	6	1	4	0

Die restlichen 89 Patienten mit Erbrechen, Hypochondrie, Toxicomanie u.a. sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt. Die Gruppe der Schizophrenen wurde nur zergliedert, nicht aufgeschlüsselt.

Man erkennt die vorzügliche Wirkung bei der paranoiden und produktiven Form der Schizophrenie, ein Ergebnis, das bei Borenstein nicht so zum Ausdruck kommt. Auch bei einer akuten Psychose, wie beim Bouffée délirante, in Deutschland am ehesten dem akuten Delir vergleichbar, ist Amisulprid sehr erfolgreich. Die Wirkung trat meistens nach einer Woche Behandlung ein. Die Verträglichkeit war bezüglich der Vegetativen Parameter ausgezeichnet, neurologische Nebenwirkungen traten selten auf. Zwischen 150-300 mg trat Akathisie auf, ab 300 mg wurden Hyperkinesien und Muskelparaesthesien beobachtet. Der Prolaktinspiegel-

Anstieg ist geringer als bei Sulpirid, bei allerdings nur wenigen Messungen; 5 von 83 weiblichen Patienten entwickelten eine Amenorrhoe. Eine kardiotoxische Wirkung wurde nicht beobachtet. 3000 mg wurden bei einem Selbstmordversuch ohne Komplikationen überstanden.

Im EEG kam es gelegentlich zu einer Besserung des Hirnstrombildes. Die Autoren fügen ein, daß eine paroxysmale Tätigkeit verstärkt werden kann. In der Einteilung der Neuroleptika nach DENIKER, 1977, wird Amisulprid zwischen die Neuroleptiques majeurs und die Neuroleptiques désinhibiteurs eingestuft.

Empfehlungen zur Therapie werden in folgender Weise gegeben:

bei Depressionen:	1. Tag	100 mg
	2. Tag	200 mg
	ab 3. Tag	300 mg/die
akute Psychosen:	1. Tag	300 mg i.m.
	ab 2. Tag	500 mg p.o.
chronische Psychosen mit akuter Exazerbation	1. Tag	300 mg
	2. Tag	600 mg
	ab 3. Tag	900 mg/die

Im weiteren wurden mit Amisulprid zwei Doppelblindstudien durchgeführt (BOYER, 1983) gegen Fluphenazin (60 Patienten / 6 Wochen mit ca. 300 mg/die; Defizit-Syndrom bei chronischen Schizophrenien), und gegen Haloperidol (3 Wochen, 50 Patienten, gleiche Diagnose und gleiche Dosis). Bei beiden Gruppen war die Wirkung identisch mit der des Vergleichpräparates. ANSSEAU, 1982, stellte in einem Einzelfallbericht dar, daß eine 59-jährige Patientin, die seit einem Jahr mit verschiedenen gebräuchlichen Antidepressiva behandelt worden war, von einer jeweils kurzzeitigen Behandlung mit Sulpirid 150 mg, Haloperidol 20 mg und Amisulprid 300 mg eine thymische Besserung erfuhr, die aber trotz einer Steigerung der Dosis nicht lange anhielt. LINDE, 1982, legte die neuroleptische Schwelle von Amisulprid auf 440 mg fest nach Behandlung von 20 Patienten mit paranoid-halluzinatorischer oder hebephrener Symptomatik. In dieser offenen Studie wurde der Therapieerfolg 15 mal mit sehr gut und einmal mit mäßig be-

zeichnet. Bei 4 Patienten trat keine Veränderung ein.

BRUNNER und CRAISY, 1983, stellten bei 50-150 mg einen hemmungslösenden, stimulierenden Effekt fest und bei 600-900 mg eine antipsychotische Wirkung. Die 19 Patienten (7 ♀, 12 ♂) zeigten bereits nach 1 Woche einen deutlichen Wirkungseintritt. An Nebenwirkungen wurden 4 mal Somnolenz und zweimal extrapyramidale Reaktionen festgestellt. Nur gut ein Drittel der Patienten nahmen Amisulprid als Monotherapie, was eine Interpretation der Ergebnisse natürlich erschwerte.

SINGER, 1983, verwendet 50-150 mg bei Patienten (6 ♀, 14 ♂, 15-70 Jahre alt), allerdings auch nur vier mal als Monotherapie. Hauptindikation waren schizophrene Defekte, bei 10 Schizophrenia simplex, 3 Hebephrenie, 3 katatone, 3 paranoide und eine dysthymen Schizophrenie. Das therapeutische Ergebnis wurde zusammengefaßt als 2 sehr gut, 5 gut, 7 mittelmäßig und 6 ohne Erfolg. Das Präparat wirkte auf psychische Asthenie, motorische Verlangsamung, Passivität und Kontaktverarmung. Bei zwei Patienten war die Aktivierung zu stark, lediglich einmal konnte ein leichter Parkinsonismus festgestellt werden.

PICHOT, 1983, untersuchte ebenfalls die Wirkung von Amisulprid in niedrigen Dosen. Er führte eine Doppelblindstudie von 50-300 mg Amisulprid gegen 2-12 mg Fluphenazin bei chronisch Schizophrenen durch. Nach einer Behandlungswoche wurde die therapeutische Wirkung über 6 weitere Wochen hin verfolgt. Von 62 Patienten erhielten 28 Amisulprid und 34 Fluphenazin. Beide Patientengruppen waren homogen, bis auf ein geringeres Alter bei Amisulprid und eine geringere Zahl von Voraufnahmen. Im Gesamtscore des BPRS war Amisulprid in der zweiten Woche signifikant besser. In der Amisulpridgruppe traten weniger Dyskinesien auf und die Wirkung trat eher ein.

LEMOINE, 1983, behandelte mit 50-150 mg Verlangsamung und Hemmung bei Depressionen (17 Pat., 7 ♀, 10 ♂). Er stellte eine signifikante Besserung auf der Verlangsamungsskala von Cooper fest. Als Nebenwirkungen fielen ihm einmal Schlaflosigkeit, 1 Galaktorrhoe und 1 akuter Erregungszustand auf. In 76.5% verzeichnete er gute Besserung, in 23.5% mäßige Besserung.

Auch über die Verwendung höherer Dosen liegen bereits einige Ergebnisse vor.

SUTTER und TATOSSIAN, 1983, verfolgten den Therapieverlauf bei 27 Patienten (19 ♂, 8 ♀) über 28-56 Tage. Sie beurteilten das Präparat als Neuroleptique désinhibiteur, ohne sedierende Wirkung. Immerhin bei 12 Patienten traten extrapyramidale Nebenwirkungen auf, bei 10 weiteren war eine deutliche Gewichtszunahme zu verzeichnen. Die Dosierung betrug 100-900 mg/die. Die Patienten vertrugen das Mittel gut. Therapieerfolg: 12 sehr gut, 7 gut, 7 ohne Besserung.

DORONDEL, 1983, behandelte 25 akute Psychosen (17 ♀, 8 ♂, 40 ā). Er begann mit 400 mg i.m. für 4 Tage und ging dann auf 1200-1600 mg p.o. über. Die Wirkung trat in der ersten Woche ein, die Symptome waren zu 80% gebessert. Interessanterweise folgte dem zunächst deutlichen Prolaktin-Anstieg nach 21 Tagen ein Abfall, ohne allerdings wieder Normalwerte zu erreichen. Bei 7 Patienten traten extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen auf. Der Therapieerfolg lautete: 5 sehr gut, 15 gut, 4 mäßig, 1 ohne Erfolg.

Es gibt auch Ergebnisse über Therapieerfolge in der Kinder- und Jugendpsychiatrie (TRIOTAN, 1983). Indikationen sind nach dieser Studie schwere Verhaltensstörungen, Erregung sowie Hetero- und Autoaggressivität. Mit 6-10 mg/kg wirkte Amisulprid sedativ; 2-3 mg/kg zeigten einen neuroleptischen Effekt. Behandelt wurden 10 Jungen und 6 Mädchen im Alter von 7-16 Jahren. Therapeutischer Erfolg: 6 sehr gut, 3 gut, 3 mäßig, 4 ohne Erfolg. Der Autor weist auf eine ausgezeichnete Verträglichkeit hin, was bei der Therapie mit Kindern von größter Wichtigkeit für die Zusammenarbeit ist.

NISSSEN, 1982, behandelte 20 endogene Psychosen bei 13 Mädchen und 7 Jungen (10-19 a). Statistisch konnte kein Therapieerfolg festgestellt werden. Zweimal trat unter der Behandlung ein akuter Erregungszustand auf. Betont wird vom Autor ebenfalls die vorzügliche Verträglichkeit von Amisulprid. Gegeben wurden Dosen von 100-300 mg (1.5-6.0 mg/kg). Die Jugendlichen wurden zusätzlich psychotherapeutisch betreut.

Zum Vergleich mit der vorliegenden Studie sind am ehesten zwei Doppelblindstudien geeignet, die ebenfalls bei akuten Psychosen mit höherer Dosis durchgeführt wurden. Die erste Studie erfolgte 1981 an der Universitätsnervenklinik München, die zweite an der Klinik Ste. Anne in Paris (PICHOT, 1983). Die Pariser Studie war multizentrisch und umfaßte 39 Patienten. Zunächst erhielten 20 Patienten (9 ♂, 11 ♀; 18-60 a) 20-30 mg/die Haloperidol i.m. und 19 Patienten (13 ♂, 6 ♀; 18-44 a) 800-1200 mg/die Amisulprid in den ersten 4 Tagen der Behandlung. Von Tag 5-21 folgten 22 mg Haloperidol bzw. 900 mg Amisulprid. Bezüglich des Auftretens von Früh-dyskinesien war Amisulprid mit nur 2 Fällen deutlich besser als Haloperidol (11 Fälle). An Tag 10 war Amisulprid signifikant besser in der Globalbewertung, sowie im Gesamtscore und im anergy- und thought disturbance-score des BPRS. Bei Haloperidol wurden mehr Antiparkinsonmittel benötigt.

Eine Gleichwertigkeit von Haloperidol beweist die Münchner Studie (HIPPIUS, 1981). Dabei wurden 19 schizophrene Patienten behandelt (9-Ami; 10-Hal.; 8 ♀, 11 ♂; 22-64 a). Durch beide Medikamente wurde die paranoid-halluzinatorische Symptomatik innerhalb der ersten Woche deutlich gebessert. Die Dosierung betrug in der ersten Woche 10 mg/kg Amisulprid vs. 1/2 mg/kg Haloperidol, in der zweiten bis vierten Woche 5 mg/kg Amisulprid vs. 1/4 mg/kg Haloperidol und entspricht in etwa der der Pariser Studie. Es fanden sich Hinweise darauf, daß Amisulprid auch depressive Syndrome günstig beeinflusst, wobei Haloperidol eine ausgeprägtere Wirkung auf Feindseligkeit, Mißtrauen und Anergie zeigte. Extrapyramidale Symptome verteilten sich wie folgt:

Tabelle Extrapyramidale Symptome unter
Amisulprid und Haloperidol

Frühdyskinesien	2	1
Akathisie	2	2
Rigor	6	9
Tremor	5	6
Akinese	4	8

In der Amisulprid-Gruppe mußte auch weniger Biperiden verordnet werden. Das Prolaktin stieg vor allem unter Amisulprid an. EKG, EEG und zahlreiche Laborparameter blieben unverändert. Es konnte ein geringerer blutdrucksenkender Effekt durch Amisulprid festgestellt werden. In der Haloperidol-Gruppe mußten 5 Patienten die Untersuchung abbrechen, meist wegen der starken Nebenwirkungen.

Wegen der geringen Anzahl der Patienten, der hohen Abbruchquote und der kurzen Beobachtungszeit bei einigen Patienten sind die Aussagen dieser Studie nur mit Einschränkungen zu verwerten.

3. Design und Ergebnisse der klinischen Doppelblindstudie
Amisulprid vs. Perazin

3.1. Fragestellung

Mit den Ergebnissen der Arbeit soll zu folgenden Fragen
Stellung genommen werden:

- a) Wie kann die antipsychotische Wirkung von Amisulprid im Vergleich zu Perazin beurteilt werden?
- b) Zeichnet sich Amisulprid auch in dieser Studie durch seine gute Verträglichkeit aus?
- c) Zeigte das Präparat irgendwelche Auffälligkeiten im EEG, EKG, verschiedenen Laborparametern, insbesondere in Bezug auf Erhöhung des Prolaktinspiegels?
- d) Kann für Amisulprid mit Hilfe der EEG - Powerspektralanalyse ein typisches Wirkprofil erstellt werden, und gelingt es, anhand dieses Profils auf die klinische Wirkung zu schließen?
- e) Wie verhalten sich diese Ergebnisse zu den Ergebnissen einer parallel durchgeführten Pharmako-EEG Untersuchung nach einmaliger oraler Gabe von Amisulprid an gesunden Probanden?
- f) Wie kann Amisulprid innerhalb der Psychopharmaka klassifiziert werden? (Berücksichtigung der Literatur über substituierte Benzamide)

3.2. Diese Doppelblindstudie wurde von Dezember 82 bis November 83 an der psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. Verglichen wurde die klinische Wirkung von Amisulprid (DAN 2163) versus Perazin.

3.3. Auswahl der Patienten

Wie vorgesehen nahmen 30 Patienten an der Untersuchung teil. Zu Beginn der Studie wiesen alle Patienten eine akut psychotische Symptomatik auf.

3.3.1. Einschlusskriterien

Zugelassen waren Männer und Frauen im Alter von 18 - 60 Jahren. Es mußte eine chronische oder akute Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis vorliegen, die eine floride pro-

duktive Symptomatik aufwies. Die Diagnose sollte unter der Nr. 295.1 bis 295.7 der IDC, 9. Revision, einzuordnen sein. Die Patienten konnten vorbehandelt oder unvorbehandelt in die Studie aufgenommen werden. Eine Einverständniserklärung des Patienten entsprechend den Verordnungen KMS Nr. V 101 863 und Ia 8-5/112 614 war erforderlich.

3.3.2. Ausschlußkriterien

Folgende Bedingungen schließen eine Teilnahme des Patienten an der Studie aus:

- a) schwere körperlich Erkrankungen
- b) chronischer Alkoholismus, Sucht, Delir
- c) allergische Erkrankungen
- d) Möglichkeit einer Schwangerschaft; Ausschluß durch HCG-Test bei gebärfähigen Patientinnen erforderlich
- e) Anfallsleiden

3.4. Behandlungsplan

3.4.1. Dosierungsschema

Behandlungsbeginn an Tag 0 mit 400 mg DAN 2163 oder Perazin (= 4 Tabl. à 100 mg DAN 2163 plus 4 Placebotabletten; oder 4 Tabl. à 100 mg Perazin plus 4 Placebotabletten).

Dosisänderung am 3., 5. und 7. Tag der Behandlung und danach im wöchentlichen Abstand; insgesamt Steigerung bis 1000 mg/die möglich.

3.4.2. Behandlungsdauer

Vier Wochen, danach Umsetzung auf andere Medikamente möglich. Auch bei Weiterführung der Behandlung mit anderen Medikamenten soll - soweit möglich - eine klinisch-psychopathologische Beurteilung erfolgen.

3.4.3. Zusatzmedikation

Zur Sedierung und Schlafförderung können Chlordurat und Diazepam verordnet werden. Biperiden kann parenteral oder oral verabreicht werden, wenn extrapyramidal-motorische Störungen vorliegen.

3.5. Dokumentation

Die Beurteilung des psychischen Befindens der Patienten erfolgte nach Skalen CGI, NGI, AMP 3 und 4, BPRS. Die extrapyramidalmotorischen Störungen wurden durch den EPMS Bogen anhand der Webster- und Simpson-Skalen, sowie einer Tremor- und Akathisie-Skala beurteilt.

Klinische Untersuchungen umfassen Puls und Blutdruckkontrollen, EKG und EEG, Routineuntersuchungen von Blut und Urin, Bestimmung des Serumprolaktins, sowie Bestimmung des Plasmaspiegel von Perazin und DAN 2163, Der Zeitpunkt der Untersuchungen kann aus Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Behandlungsplan

Tag	0	1	3	5	7	14	21	28
Unter- suchung	BPRS	BPRS	BPRS	BPRS	BPRS	BPRS	BPRS	BPRS
	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP	AMP
	EPMS	EPMS	EPMS	EPMS	EPMS	EPMS	EPMS	EPMS
	CGI	CGI	CGI	CGI	CGI	CGI	CGI	CGI
	NGI	NGI	NGI	NGI	NGI	NGI	NGI	NGI
	EEG				EEG	EEG	EEG	EEG
	C-EEG				C-EEG	C-EEG	C-EEG	C-EEG
	PRL					PRL		PRL
	Labor				Labor	Labor	Labor	Labor
	EKG				EKG	EKG	EKG	EKG

War der Patient noch in stationärer Behandlung, oder wurde er ambulant weiterbetreut, so konnten die Untersuchungen im wöchentlichen Abstand noch bis Tag 56 fortgeführt werden. Die Untersuchung konnte abgebrochen werden

- bei Unwirksamkeit der Behandlung ab Tag 14
- Verschlechterung des psychischen Zustands
- pathologischer Veränderung von Laborparametern, EEG, EKG

3.6. Ergebnisse

3.6.1. Beschreibung der beiden Behandlungsgruppen

Die Gruppe der mit DAN 2163 bzw. mit Perazin Behandelten umfaßte jeweils 15 Patienten im Alter von 18 bis 55 Jahren. In der DAN 2163-Gruppe betrug das Durchschnittsalter 36.5 ± 9.9 Jahre. Die Patienten der Perazin-Gruppe waren mit 34.4 ± 12.2 Jahren etwa gleich alt. Das Geschlechterverhältnis betrug in beiden Gruppen 8 ♀ : 7 ♂.

Die Behandlungsdauer war unter Perazin etwas länger mit 25 ± 7 Tagen gegenüber DAN 2163 mit 21 ± 8 Tagen; der Unterschied ist auf dem 5% Niveau nicht signifikant.

Die Diagnosen verteilen sich, wie folgt, auf die 30 Patienten. Beide Gruppen sind gut vergleichbar bei ähnlicher Verteilung der Diagnosen. Tabelle 12 Diagnoseschlüssel

Diagnose ICD	DAN 21 63	Perazin
295.1 Hebephrenie	2	2
295.2 Katatonie	1	-
295.3 Paranoide Form	5	6
295.6 Rest- u. Defekt- schizophrenien	-	1
295.7 Schizoaffective Psychose	6	5
225.0 Gutartiger Hirntumor	1	-
297.1 Paranoia	-	1
	15	15

In der DAN 2163-Gruppe überwog mit 9:6 der Anteil von erstmalig stationär behandelten psychischen Erkrankungen, während bei den Perazin-Patienten 6 Ersterkrankungen und 9 Wiederaufnahmen zu verzeichnen waren. 5 Patienten dieser Gruppe befanden sich schon viermal oder

öfter in stationärer Behandlung. Die Durchschnittskrankheitsdauer liegt in der DAN 2163-Gruppe bei 5.7 Jahren in der Parazin-Gruppe bei 4.1 Jahren. Dies liegt daran, daß unter den DAN 2163-Patienten zwei seit 19 bzw. 26 Jahren in Behandlung befindliche Patienten sind. Der Median beträgt in beiden Gruppen 3 Jahre.

Folgende Patienten mußten vorzeitig aus der Studie genommen werden. Abbruchtag und Grund können aus der Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13: Gründe zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung

DAN 2163

Pat.-Nr.	Abbruch- tag	Begründung
16	14	vorzeitig wegen guter Besserung entlassen
18	8	Abbruch wegen Leberenzymstörung
22	12	Auftreten mehrerer akuter Erregungszustände
24	16	gut gebessert, vorzeitig entlassen
26	14	gut gebessert, auf andere Medikation umgestellt
28	14	akuter Erregungszustand; Entlassung auf eigenen Wunsch gegen ärztlichen Rat
29	12	Entlassung auf eigenen Wunsch gegen ärztlichen Rat

Perazin

Pat.-Nr.	Abbruch- tag	Begründung
1	22	psychopathologische Verschlechterung
6	12	Kreislaufkollaps. EKG-Veränderung
7	22	vorzeitig gut gebessert, entlassen
14	9	Entweichen aus der Klinik
19	25	Entweichen aus der Klinik
30	22	gut gebessert; auf andere Medikation umgestellt

Aus rein medizinischer Indikation mußten also 3 DAN 2163-Patienten und 2 Perazin-Patienten aus dem Programm genommen werden

In der folgenden Tabelle sind die Anamnesedaten der beiden Gruppen gegenübergestellt.

Tabelle 14: Anamnesedaten

DAN 2163

Pat.- Nr.	Geschl.	Alter	Zahl d. Aufnahmen	Erstmani- festation	Diagnose	Behandlungs- dauer (Tage)
2	w	55,4	3	1956	295,7	25
5	m	37,7	4	1978	295,3	31
8	w	24,0	1	1983	295,7	29
11	w	33,7	1	1983	295,7	32
12	m	22,3	1	1983	295,2	28
16	w	26,8	3	1977	295,7	14
17	m	23,8	1	1981	295,1	29
18	m	49,1	2	1976	295,3	8
21	m	21,7	1	1983	225,0+294,9	28
22	w	21,7	1	1983	295,3	12
23	m	46,7	4	1979	295,7	31
24	w	39,3	1	1983	295,7	16
26	m	36,0	1	1980	295,3	14
28	w	29,7	2	1975	295,1	14
29	w	55,9	1	1964	295,3	11

Perazin

Pat.- Nr.	Geschl.	Alter	Zahl d. Aufnahmen	Erstmani- festation	Diagnose	Behandlungs- dauer (Tage)
1	w	43,5	1	1983	295,3	22
3	m	30,3	6	1976	295,7	29
4	w	44,3	4	1976	295,7	26
6	w	42,5	1	1983	295,1	12
7	w	44,2	2	1981	295,7	22
9	w	49,9	1	1983	195,3	30
10	w	41,8	4	1978	195,7	36
13	w	23,5	1	1983	295,7	29
14	m	30,4	3	1976	295,6	9
15	m	30,5	3	1976	295,1	34
19	m	21,8	1	1983	295,3	25
20	m	44,9	4	1969	295,3	28
25	w	45,0	4	1979	295,3	29
27	m	18,2	2	1980	295,1	29
30	m	37,5	1	1983	295,3	22

3.6.1.1. Dosierung der Medikamente

Bei der Dosierung der Medikamente war dem behandelnden Arzt ein Spielraum von 100 - 1000 mg/die vorgegeben.

Die durchschnittliche Tagesdosis lag bei DAN 2163 zwischen 200 mg (26) und 733 mg (22), bei Perazin zwischen 231 mg (1) und 882 mg (25). Der Durchschnitt lag bei 482 ± 153 mg/die und 476 ± 133 mg/die und war damit in beiden Gruppen etwa gleich. Umgerechnet auf das Körpergewicht bedeutet das, in der DAN 2163-Gruppe $7,2 \pm 2,6$ mg/kg/die und in der Perazin-Gruppe $6,9 \pm 1,9$ mg/kg/die.

Tabelle 15 a: Dosierung pro Tag

DAN 2163				Perazin			
Pat.- Nr.	Dosis/ die (mg)	Körper- gewicht (kg)	Dosis/ mg/kg (mg/kg)	Pat.- Nr.	Dosis/ die (mg)	Körper- gewicht (kg)	Dosis/ mg/kg (mg/kg)
22	484	49,2	9,83	1	231	47,3	4,88
5	400	73,0	5,48	3	350	80,0	4,37
8	617	65,5	9,42	4	534	66,0	8,09
11	684	82,0	8,34	6	500	64,4	7,76
12	507	60,5	8,38	7	400	69,2	5,78
16	400	57,8	6,92	9	476	62,5	7,62
17	496	70,5	7,03	10	575	62,0	9,27
18	350	75,7	4,62	13	620	68,4	9,06
21	393	73,4	5,35	14	400	62,5	6,40
22	733	56,2	13,04	15	376	67,0	5,61
23	494	71,5	6,90	19	492	79,0	6,23
24	494	49,2	10,04	20	450	85,6	5,25
26	200	77,1	2,59	25	882	79,0	11,16
28	493	52,0	9,48	27	600	81,0	7,41
29	763	76,3	5,24	30	354	69,8	5,07
$\bar{x} \pm s$ 476 66,0 7,18 $\pm 133,1$ $\pm 11,0$ $\pm 2,65$				$\bar{x} \pm s$ 482 69,6 6,93 $\pm 152,9$ $\pm 9,9$ $\pm 1,92$			

Bei der DAN 2163-Gruppe bestand die Tendenz, die Dosen der im Programm verbliebenen Patienten im Laufe der Untersuchung zu erhöhen. In der Perazin-Gruppe wurden die höchsten Dosen in der zweiten Behandlungswoche gegeben.

Tabelle 15 b: Durchschnittliche Tagesdosis in der

	1. Woche	2. Woche	3. Woche	4. Woche
DAN 21 63	440 mg	485 mg	530 mg	601 mg
Perazin	478 mg	540 mg	492 mg	462 mg

Von der ersten zur dritten und der ersten zur vierten Woche ist der Anstieg der DAN 2163 - Dosis signifikant mit $p \leq 0.05$. Bei 6 DAN 2163-Patienten und 3 Perazin-Patienten konnte die Dosierung während der gesamten Zeit konstant gehalten werden.

Bezüglich der Verteilung der Tagesdosis auf vier Einzelgaben waren dem behandelnden Arzt keine besonderen Vorgaben gemacht worden. Dennoch ergab sich in beiden Gruppen die Tendenz, die höchste Dosis zur Nacht und die geringste Dosis mittags zu geben.

Tabelle 16: Verteilung der Tagesdosis

	7.00 Uhr	12.00 Uhr	17.00 Uhr	22.00 Uhr
DAN 2163	110 mg	104 mg	121 mg	152 mg
Perazin	119 mg	104 mg	129 mg	143 mg

Damit ist die Gesamtdosis etwa gleichmäßig über den Tag verteilt, wenn man den längeren Abschnitt zwischen 22.00 Uhr und 7.00 Uhr mitberücksichtigt.

3.6.1.2. Vorbehandlung

Einige Patienten waren bereits außerhalb der Klinik vorbehandelt, sei es, daß sie sich in ständiger ambulanter Behandlung befanden, oder weil sie akut vor Aufnahme behandelt wurden. 9 DAN 2163-Patienten und 7 Perazin-Patienten waren vor der Aufnahme ohne Behandlung.

Vorbehandelt wurden die Patienten der DAN 2163-Gruppe mit Taxilan^(R) (12), (23), Fluanxol^(R) (12), (16), Neurocil^(R) (17), Hypnorex^(R) (23), Lithium (23), Haldol^(R) (26).

Die Perazin-Patienten, bei denen ein größerer Anteil chronischer Patienten bestand, waren häufiger vorbehandelt worden. Sie erhielten Haldol^(R) (9), (13), (14), Tranxilium^(R), (4), (7), (9), Atosil^(R) (14), Anafranil^(R) (4), Taxilan^(R), (6), (15), Frisium^(R), (6), Lithium (7), Valium^(R), (13), Noveril^(R), (7), Glianimon^(R), Decentan^(R) (27) und Akineton^(R) (6), (9), (17).

Die verwendeten Substanzen sind aus unterschiedlichen Wirkstoffgruppen. Es besteht ein hoher Anteil an Nicht-Neuroleptika.

Vor Eintritt in das Programm wurden die ausgewählten Patienten möglichst einer mehrtätigen wash-out-Periode unterzogen. Allerdings erlaubt der akut psychotische Zustand nicht in allen Fällen einen völligen Verzicht auf Medikamente. Dabei wurde im wesentlichen auf bewährte Standardmittel zurückgegriffen.

Völlig ohne Medikamente blieben in der

DAN 2163-Gruppe lediglich	(2), (17), (18), (23), (26) und in der
Perazin-Gruppe	(3), (14), (15), (19).

3.6.1.3. Zusatzmedikation

Während der Studie war nur die Medikation von Chloralduurat und Diazepam neben den Prüfpräparaten gestattet. Ganz ohne Zusatzmedikation blieben von den

DAN-2163-Patienten (5), (12), (25), (29)

von den Perazin-Patienten (14).

Die Diazepam und Chlordurat-Beschränkung wurde durch die Patienten (2), (16), (18) unter DAN 2163 und durch die Patienten (4), (20), (30) unter Perazin eingehalten.

Analgetika und Kreislaufmittel wurden zusätzlich gegeben zu DAN 2163 bei (8), (21), (23), (28)

und zu Perazin bei (1), (3), (6), (8), (25).

Biperiden, über dessen Verwendung später noch ausführlicher zu reden sein wird, erhielten die DAN 2163-Patienten (11), (17), (21), (22), (24), (28) und die Perazin-Patienten (3), (7), (19).

Zusätzliche Psychopharmaka wurden gegeben in der DAN-2163-Gruppe bei den Patienten (8), (16), in der Endphase durch Übergang zu Fluanxol^(R) in der Perazin-Gruppe bei (7) mit Lithium und (11), (19), die am Ende der Studie auf Imap^(R), Haldol^(R) oder Fluanxol^(R) umgesetzt wurden.

Patient (7) erhielt außerdem täglich Dosen von 5 - 10 mg Ultralan^(R) wegen PCP und Patient (13) 1 Tabl. Novothyral^(R) 50 mg/die wegen einer Hypothyreose.

Im wesentlichen konnten die Vorschriften also eingehalten werden, denn es wurden keine Medikamente in der entscheidenden Phase der Untersuchung gegeben, die die Wirkung der Prüfpräparate einschränken oder potenzieren würden.

3.6.1.4. Weiterbehandlung

Vor der Entlassung oder zur stationären Weiterbehandlung erfolgte eine Umstellung auf ein anderes Psychopharmakon. Dabei wurden Taxilan^(R) und Fluanxol^(R) bevorzugt verwendet, aber auch 14 weitere Präparate. Nur bei zwei Patienten (12) DAN 2163, und (14) bei Perazin, erfolgte keine Weiterbehandlung.

In den Tabellen 17, 18 und 19 wird eine Übersicht gegeben über Vorbehandlung, Zusatz- und Entlassungsmedikation.

Das geschützte Warenzeichen wird in diesen Tabellen nicht aufgeführt.

Pat.-Nr.	Medikament	
2	-	Tg. -4 bis -1 15 mg Vallium; Tg. -4 bis -2 10 mg Haldol
5	-	Tg. -7 bis -5 50-300 mg Atosil
8	-	Tg. -7 - 10 mg Haldol
11	-	Tg. -5 bis -1 15 mg Haldol Tg. -6 -4, -3, 1 Amp. Akineton
12	200 mg Taxilan, Fluanxol	Tg. -2 bis -1 1 Amp. Akineton
16	1/2 ml Fluanxol/3Wch.	-
17	Neurocil	-
18	-	-
21	-	Tg. -4 10 mg Haldol
22	-	Tg. -3 bis -1 2 mg Haldol
23	Lithium, 300 mg Taxilan	Tg. -2 2mg Akineton
	Hyphorex	Tg. -2 bis -1 1 Amp. Akineton
24	-	Tg. -2 2mg Tavor
	Haldol	Tg. -2 50 mg Neurocil; 2 Amp. Akineton
26	-	Tg. -1 2 mg Akineton; 1 mg Tavor
28	-	Tg. -3 bis -1 30 mg Dalmadorm
29	-	Tg. -2 2 mg Haldol

Tabelle 17: Vorbehandlung

Perazin

außerhalb der Klinik

Medikamente in der Klinik

Pat.-Nr.	Medikament	
1	-	-
3	-	-
4	Anafranil, Tranxilium, Neurocil, SV mit 8 Tbl. Anafranil	Tg. -2 300 mg Taxilan
6	6 mg Haldol, 150 mg Taxilan	Tg. -1 400 mg Taxilan
7	60 mg Frisium, 2 mg Taxilan	Tg. -1 1/2 Beloc
	Tranxilium, 2 Quilonum ret., 2 Noveril ret.	Tg. -3 bis -1 2 Quilonum ret.
		Tg. -3 bis -2 25 mg Valium
9	Tranxilium, Haldol, 2 mg Akineton	Tg. -1 10 mg, Valium, 10 mg Haldol, 50 mg Neurocil
10	-	Tg. -3 24 mg Haldol, 12 mg Akineton, Tranxilium 1 Amp. Akineton
		Tg. -1 10 mg Haldol, 50 mg Neurocil, 10 mg Valium
		Tg. -2 11 mg Haldol
		Tg. -1 2 mg Haldol
13	Haldol, Valium	
14	Haldol, Glianimon, Atosil	3x100 gtt Glianimon, 3x1 Atosil, 9 mg Haldol, 100 mg Neurocil
15	150 mg Taxilan	
19	-	-
20	-	-
		Tg. -4 100 mg Taxilan, 5 mg Valium
		Tg. -3 bis -2 30 mg Valium
25	-	Tg. -1 10 mg Valium
27	2 mg Akineton, 3x1 Atosil	Tg. -1 300 mg Taxilan
	Decantan	Tg. -2 bis -1 5 mg Tavor
30	-	Tg. -1 200 mg Melleril

Tabelle 18: Zusatzbehandlung

DAN 2163

Pat.- Nr.	Tag	Medikament	Pat.- Nr.	Tag	Medikament
2	0	2 g Chloraldurat	1	15,20	1 g Chloraldurat
5	-	-		4,12,16	0,5g Aspirin
				18,19,20	60gtt Novalgin
8	3	0,5 g Aspirin	3	0	1 g Chloraldurat
	11,18	1 g Chloraldurat		2	1Amp.Akineton
	28	1 Amp.Fluanxol		3,5,9	2 mg Akineton
				12-23	2x1 DHE
11	0	15 mg Valium			
	7,8	10 mg Valium	4	0-28	1 g Chloraldurat
	3,4,9	5 mg Valium			
	0-28	1 g Chloraldurat	6	0-11	1/2 Tabl. Beloc
	5-8	4 mg Akineton			
	9-16	8 mg Akineton	7	0-16	2 Quilonum ret.
	17-26	4 mg Akineton		17-21	2 1/2Quilonum ret.
	28,31	1 Amp.Akineton (nach Fluanxol)		3-7	5 mg Ultralan
				8-12	10mg Ultralan
				13-21	7,5mgUltralan
12	-	-		6-21	4 mg Akineton
16	1	1 g Chloraldurat	9	10-29	3x1 Effortil
	13	0,5 mlFluanxol			
17	0	50 mg Neurocil	10	0-35	1 g Chloraldurat
	6	4 mg Akineton		0,10,12	10mg Valium
				21,23,26	5 mg Valium
				30	1Amp.Fluanxol
18	0-12	1 g Chloraldurat			
21	0-27	2 mg Akineton	13	3	1 g Chloraldurat
	5	40 mg Novalgin		7-11	2 g Chloraldurat
	6	20 mg Novalgin		2-28	Novothyral 50
				18	5 mg Valium
22	3-7	2 mg Akineton	14	-	-
	3	1 Amp.Akineton			
23	4-31	2,1 DHE retard	15	3	1 Dalmadorm
	20	5 mg Valium		30	3 ml Imap
	27-31	5 mg Valium			
24	0,1	2 mg Akineton	19	4	1Amp.Akineton
	6-9,11	2 g Chloraldurat		25	30mg Haldol
					25mg Neurocil
26	-	-	20	0	10mg Valium
28	10	0,5 g Aspirin	25	2	1 g Chloraldurat
	11	8 mg Akineton			
	12	4 mg Valium	27	2-4	1 mg Tavor
				7-24	5 mg Valium
29	-	-	30	21	1 ml Fluanxol

Tabelle 19: Weiterbehandlung

Pat.-Nr.	Weiterbehandlung in der Klinik		Entlassungsmedikation
DAN 2163			
2	200 mg	Taxilan	idem
5	200 mg	Taxilan	idem
8	1 Amp.	Fluanxol/2 Wochen	idem
11	1 Amp.	Fluanxol/2 Wochen; 1 mg Tavor	idem
12	-	-	-
16	200 mg	Taxilan; 1 Amp. Fluanxol/2 Wch.	idem
17	4 mg	Orap/Wch.; Akineton retard	3 ml Imap/Wch.
18	5 mg	Haldol	idem
21	3 ml	Imap/Wch.; Akineton retard	idem und 100 mg Al.
22	15 mg	Haldol; Akineton Retard	10 mg Jatroneur
23	200 mg	Taxilan; 15 mg Haldol; DHE	idem
24		Taxilan	idem
26	10 mg	Jatroneural; 4 mg Orap/Wch.	200 mg Taxilan
28		Leponex	-
29	10 mg	Jatroneural	200 mg Taxilan

Perazin

1	10 mg	Jatroneural	5 mg Jatroneura
3	10 mg	Jatroneural; 200 mg Taxilan	idem
		DHE; 2 x 1 Quilonum	5 mg Jatroneura
4	200 mg	Taxilan; Saroten	300 mg Taxilan; S
6		Haldol; 1/2 Beloc	idem
7	2x1	Quilonum retard	idem
9	20 mg	Glianimon; Melleril	-
10	2x1	Quilonum; Valium; 1 Amp. Fluanxol/	idem
13		Haldol 2 Wch.	idem
14		-	-
15	3 ml	Imap/Wch.	idem
19	15 mg	Haldol	200 mg Leponex;
			4 mg Akineton
20	1 Amp.	Fluanxol/2Wch.	idem
25	200 mg	Taxilan; 1 Amp. Fluanxol/2Wch.	idem
27	10 mg	Jatroneural; 200 mg Taxilan	200 mg Leponex
		Neurocil	
30	1 Amp.	Fluanxol/2 Wch.	idem

3.6.2. Ergebnisse der psychopathologischen Untersuchungen

3.6.2.1. AMP 3 und 4

3.6.2.1.1. Einleitung

Die Erfassung der psychischen und somatischen Befunde erfolgte mit den Erhebungsbögen AMP3 und AMP4 der AMDP-Manuals (AMDP-System; Hrsg. Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; 3. Aufl. 78 Berlin, Heidelberg, New York).

Darauf kennzeichnen die behandelnden Ärzte das Vorhandensein bestimmter Symptome und deren Ausprägung. Die Symptome (70 neurologisch - vegetative und 123 klinisch-psychopathologische) werden in 12 Gruppen zu Syndromen zusammengefaßt (nach Angst et al. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 100(1967)207-211). Die Auswertung erfolgt getrennt für beide Medikamentenkollektive. Statistische Tests erlauben einen sinnvollen Vergleich.

3.6.2.1.2. Symptome

Die Wertung der Symptome erfolgte an den Tagen 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21 und 28. Zu berücksichtigen ist, daß in beiden Gruppen die Zahl der auswertbaren Patienten im Laufe der Untersuchung abnimmt.

DAN 2163 15 → 6

Perazin 15 → 8

Es werden errechnet ein absoluter und ein relativer Anteil, die angeben, bei wievielen Patienten das Symptom beobachtet wurde, sowie ein Remissionskoeffizient, der die Besserung der Symptome beschreibt.

Der Q-Test nach Cochran berechnet Scoreänderungen über den gesamten Zeitraum; mit dem McNemar-Test können die Ergebnisse einzelner Tage verglichen werden.

Besonders oft wurden folgende Symptome beobachtet:

DAN 2163 Konzentrationsstörung (68), Verfolgungswahn (52), Wahneinfall (51), Beziehungswahn (50), mangelnde Krankheitseinsicht (49), Wahndynamik (47), Einschlafstörungen (56), Durchschlafstörungen (42).

Perazin Konzentrationsstörungen (73), mangelnde Krankheitseinsicht (65), Auffassungstörungen (62), Verfolgungswahn (47), Antriebsarmut (52), ängstlich (50), Wahnstimmung (45), Einschlafstörungen (64), Durchschlafstörungen (42), Müdigkeit (33), Appetit vermindert (35).

Deutliche Remissionen (Remissionskoeffizient kleiner 0,4) konnten für folgende Symptome festgestellt werden:

Tabelle 20: Remissionskoeffizient im AMP

DAN 2163			Perazin		
Symptom	Koeff.	Tag	Symptom	Koeff.	Tag
deprimiert/ traurig	0,00	21	Wahnstimmung	0,13	21
ambivalent	0,00	21	ängstlich	0,20	28
mangelndes Krankheitsgefühl	0,00	21	inkohaerent	0,29	21
Wahrnehmung	0,20	14	Beziehungswahn	0,33	28
Auffassung	0,25	21	Wahneinfall	0,33	21
Merkfähigkeit	0,25	14	Auffassungsstörung	0,36	21
inkohaerent	0,25	14	Durchschlaf- störung	0,21	5
Gedankeneingebung	0,29	14	Appetit vermindert	0,13	21
Verfolgungswahn	0,33	21			
Wahneinfall	0,38	14			
Einschlafstörungen	0,33	21			
Durchschlaf- störungen	0,29	14			
Appetit vermindert	0,29	14			

Man erkennt, daß in der DAN 2163-Gruppe mehr Symptome deutlich gebessert sind. Die Besserung ist am auffälligsten vom Ausgangswert zu den Tagen 14 und 21, während in der Perazin-Gruppe niedrige Koeffizienten an Tag 21 und 28 ermittelt wurden. Der Inhalt der Symptome ist in etwa identisch.

Signifikante Besserungen finden sich auch mit dem Q-Test für die Symptome:

Tabelle 21: Signifikante Besserung der Symptome im Q-Test

DAN 2163		Perazin	
Symptom	Signifikanz-niveau (SN)	Symptom	SN
Wahndynamik	5 %	Wahnstimmung	1 %
ängstlich	5 %	Wahneinfall	5 %
inkohärent	10 %	Autismus	5 %
Verfolgungswahn	10 %	ängstlich	5 %
Gefühls/affektarm	10 %	Auffassungstörungen	10 %
ambivalent	10%	ratlos	10 %
Wahneinfall	10 %	Suicidtendenzen	10 %

Signifikante Änderungen wurden von Tag x auf Tag y für folgende Symptome festgestellt:

Tabelle 22: Signifikante Besserung der Symptome im McNemar-Test

DAN 2163			Perazin		
Symptom	Tag x-y	SN	Symptom	Tag x-y	SN
Wahndynamik	0-21	10 %	Wahnstimmung	0-21	2 %
	1-21	10 %		1-21	2 %
Verfolgungswahn	1-21	10 %	Auffassungsstörg.	0-21	5 %
sonstige			mißtrauisch	0- 3	5 %
Fremdbeeinflussung	0-21	10 %	ängstlich	1-21	5 %
ambivalent	1-21	10 %		0-21	10 %
verkürzte			Wahneinfall	1-21	10 %
Schlafdauer	0- 3	5 %	ratlos	0-21	10 %
	0- 1	10 %	Einschlafstörg.	0- 1	2 %
				0-21	2 %
				0-28	10 %
			Durchschlafstörg.	0- 1	2 %
				0- 3	5 %
				0-21	2 %
				0-28	10 %
			Mundtrockenheit	0- 3	5 %
			(Zunahme!)	1- 3	10 %
			Müdigkeit	14-18	10 %
			(Zunahme!)	0-21	10 %
				0- 3	10 %
			Appetit vermindert	0-21	5 %

Perazin wirkt besser auf Schlafstörungen; psychische Symptome sind nicht auffallend unterschiedlich betroffen.

(Den Verlauf der Scores für die einzelnen Symptome siehe Abbildung 1-3).

DAN 2163 x — x

Taxilan o - - o

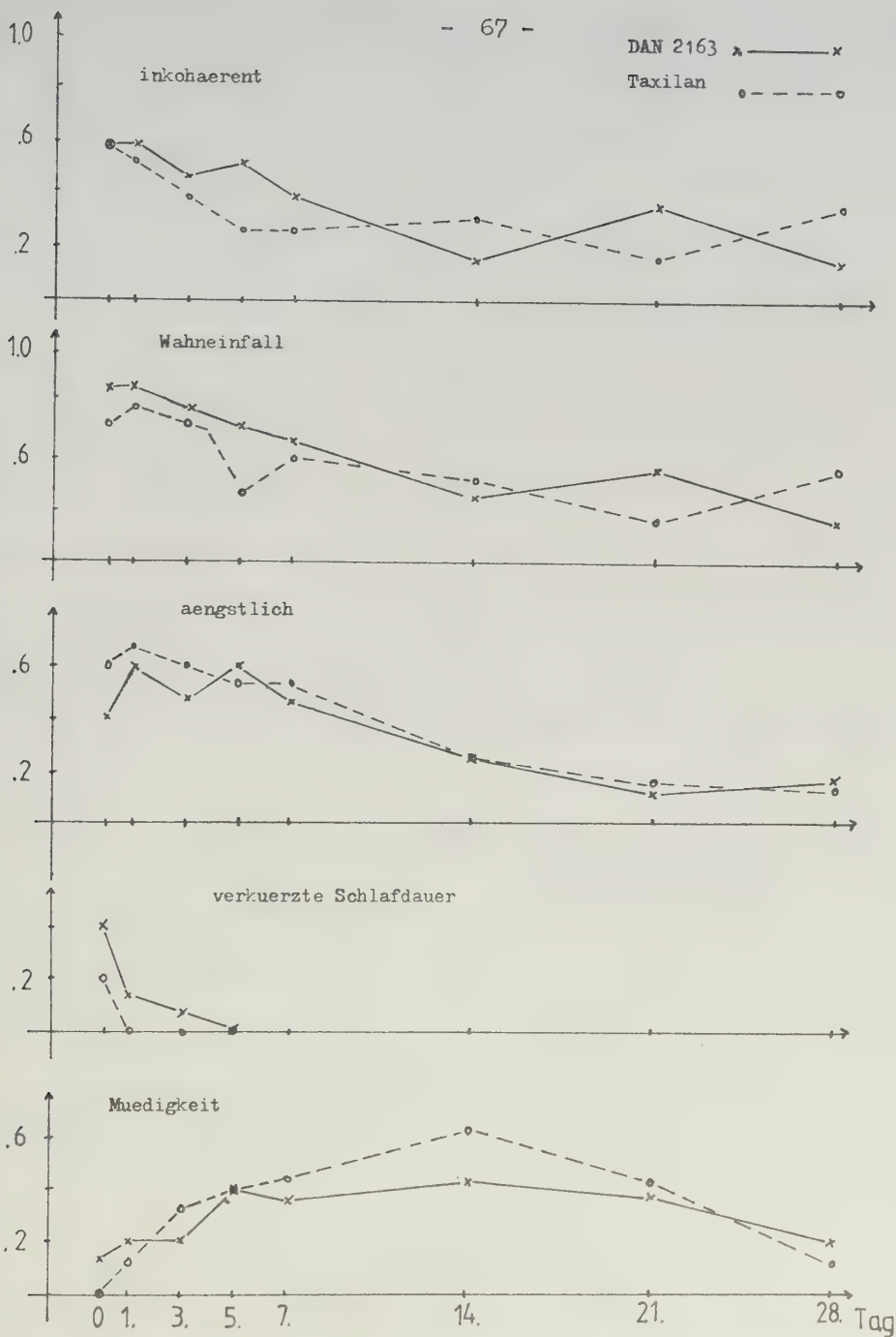


Abb.1: Symptome, die durch beide Medikamente signifikant gebessert wurden

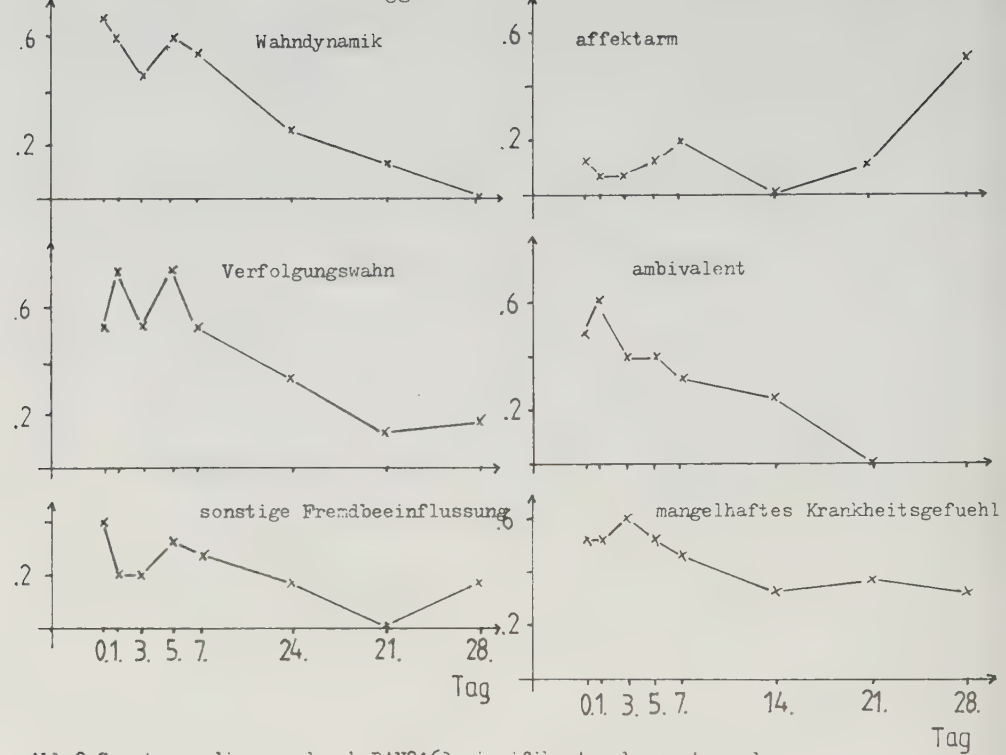


Abb.2: Symptome, die nur durch DAN2163 signifikant gebessert wurden

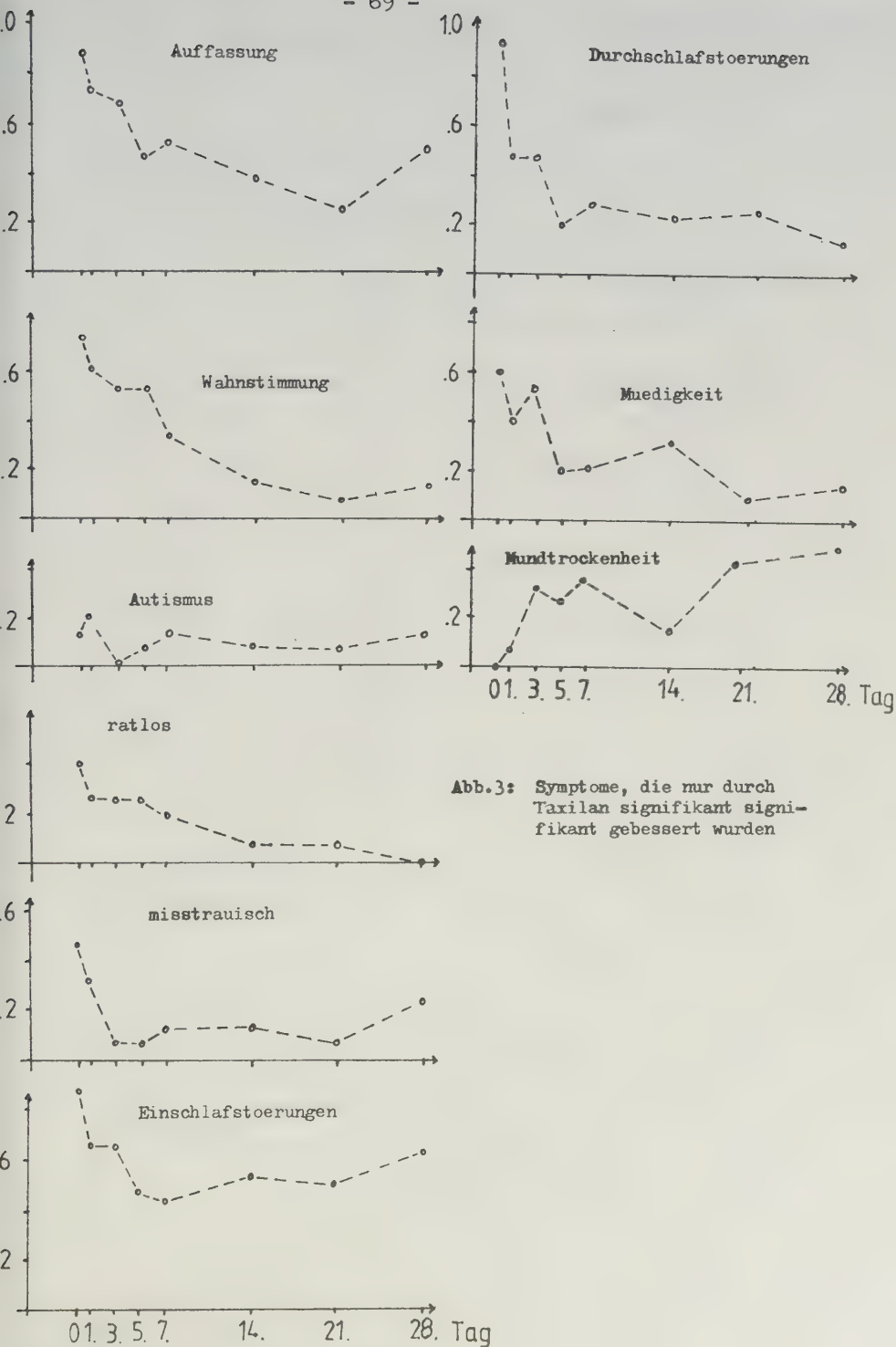


Abb.3: Symptome, die nur durch Taxilan signifikant signifikant gebessert wurden

3.6.2.1.3. Syndrome

Für die Syndrome wurde eine Kurzzeitanalyse, Tag 0-7, und eine Langzeitanalyse, Tag 0-28, durchgeführt. Dabei wurde varianzanalytisch die Verminderung der Summenscores für die einzelnen Syndrome erfaßt. Berechnet wird die Besserung des Syndroms über die Gesamtzeit R-Faktor
ein Vergleich beider Gruppen G-Faktor
und ein RG-Faktor,
der die Überlegenheit eines Medikamentes für ein Syndrom dokumentieren kann.

1.3.1 Kurzzeitanalyse

Tabelle 23; Abb. 4

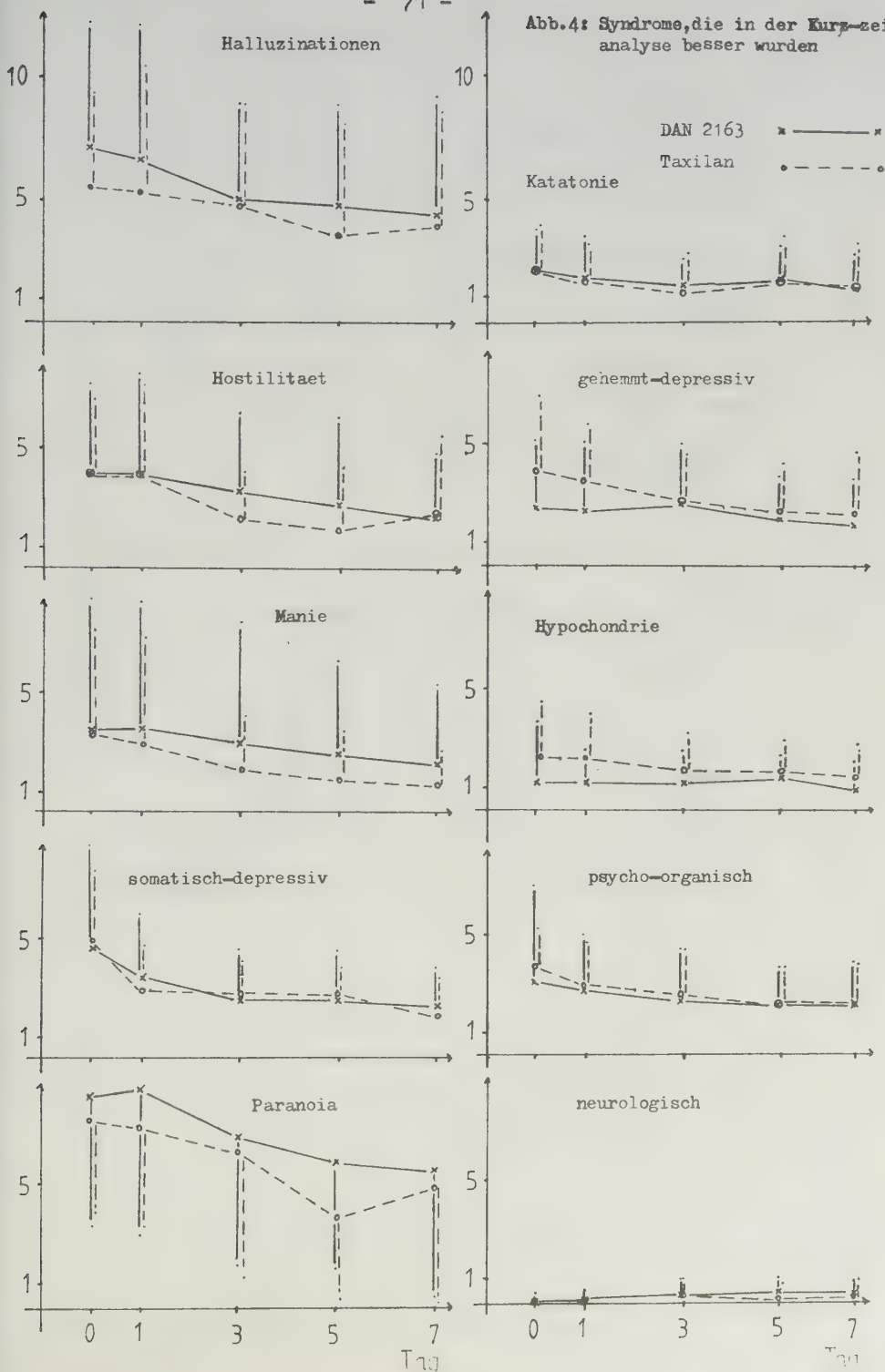
Syndrom	R	G	RG
Apathie	n.s.	n.s.	n.s.
Halluzinationen	1 %	n.s.	n.s.
Hostilität	1 %	n.s.	n.s.
Manie	1 %	n.s.	n.s.
somatisch-depressiv	0,1 %	n.s.	n.s.
Paranoia	0,1 %	n.s.	n.s.
Katatonie	10 %	n.s.	n.s.
gehemmt-depressiv	1 %	n.s.	n.s.
Hypochondrie	5 %	n.s.	n.s.
psycho-organisch	5 %	n.s.	n.s.
vegetativ	n.s.	n.s.	n.s.
neurologisch	5 %	n.s.	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Man stellt zwar fest, daß einige Syndrome schon in der ersten Woche deutlich besser werden, dies gilt besonders für Paranoia und somatisch-depressiv. Es ergibt sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, so daß in der ersten Woche die Wirkung von DAN 2163 und Perazin als gleichwertig eingestuft werden muß.

Abb. 4 zeigt die signifikant gebesserten Syndrome.

Abb.4: Syndrome, die in der Kurzzeitanalyse besser wurden



Langzeitanalyse

Hier erfolgt die Berechnung nicht mehr über jeweils 15 Patienten sondern über 8 Perazin- und 6 DAN 2163-Patienten. Deswegen ist mit weniger signifikanten Veränderungen zu rechnen.

Tabelle 24: Langzeitanalyse

Syndrom	R	G	RG
Halluzinationen	1%	n.s.	5%
somatisch/depressiv	1%	10%	n.s.
Paranoia	5%	n.s.	n.s.
gehemmt depressiv	5%	10%	n.s.
Hypochondrie	5%	n.s.	n.s.

Für die anderen sieben Syndrome errechnete sich kein signifikanter Faktor.

Die 5 signifikanten Syndrome sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt. Es fand sich Besserung über die Zeit bei allen 5 Syndromen. Soma- tisch depressiv und gehemmt depressiv waren zwischen beiden Gruppen auf dem 10% Niveau gebessert. Dabei liegen die Perazinwerte an allen Untersuchungstagen höher als die von DAN 2163. Aber auch die Besse- rung läuft in beiden Gruppen parallel, so daß die Aussage, eines der beiden sei stärker antidepressiv, nicht zulässig ist.

Bezüglich der Halluzinationen läßt sich aus den Ergebnissen schließen, daß DAN 2163 Perazin deutlich überlegen ist, die antihalluzinatori- sche Komponente im Wirkspektrum von DAN 2163 also besonders hervor- zuheben ist.

Zusammenfassung:

Beide Medikamente zeigen auf eine große Anzahl von Syptomen einen positiven therapeutischen Effekt, darunter Symptome zweiten Ranges nach Schneider wie Wahneinfälle, Autismus und Inkohärenz. Schon nach einer Woche ist eine Besserung für 10 von 12 Syndromen nach Angst

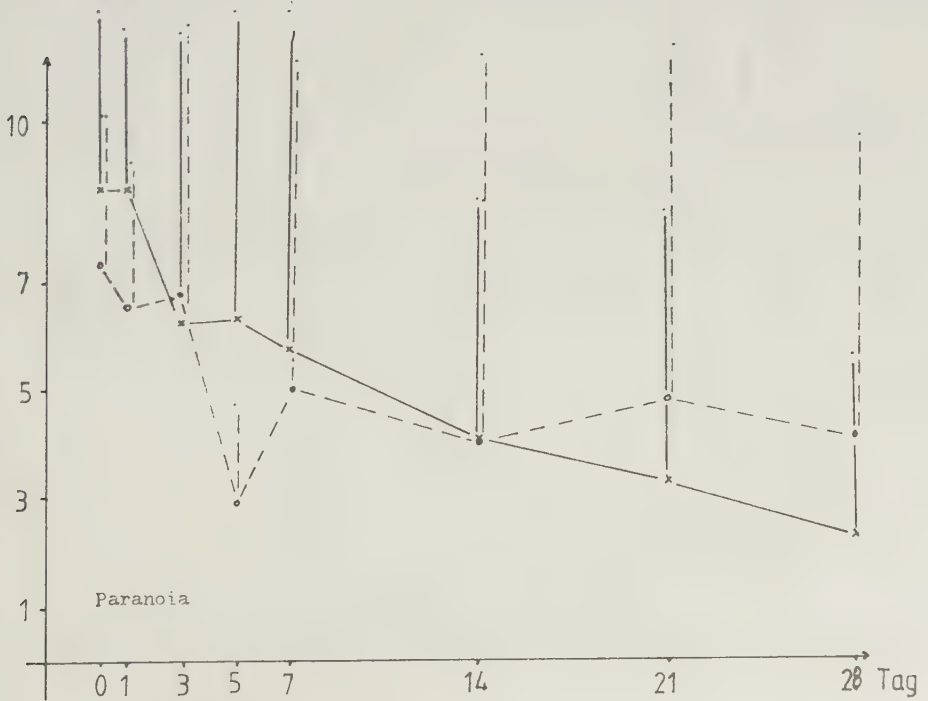
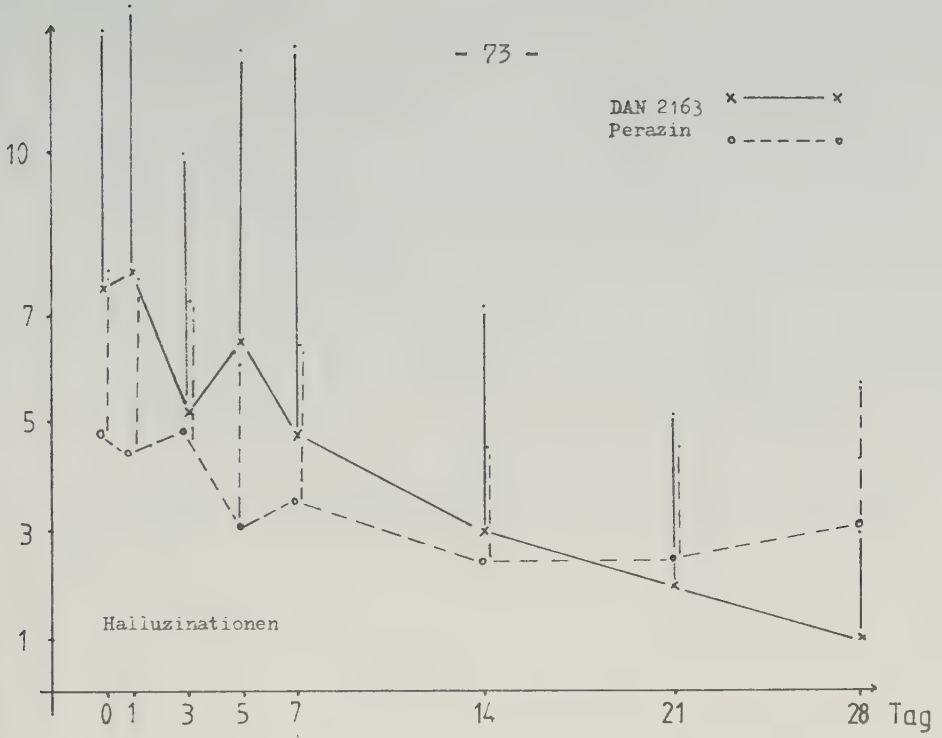
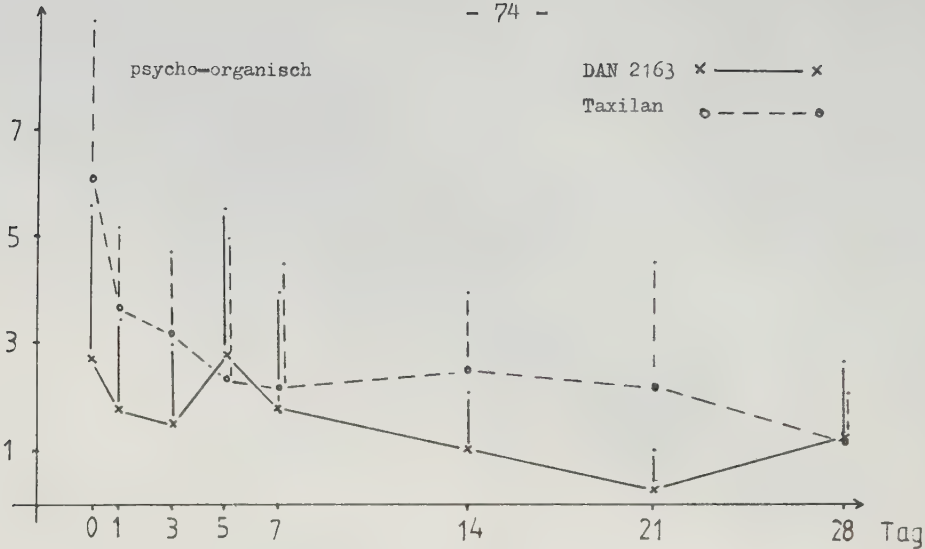


Abb.5 : Signifikant gebesserte Syndrome I (28 Tage)

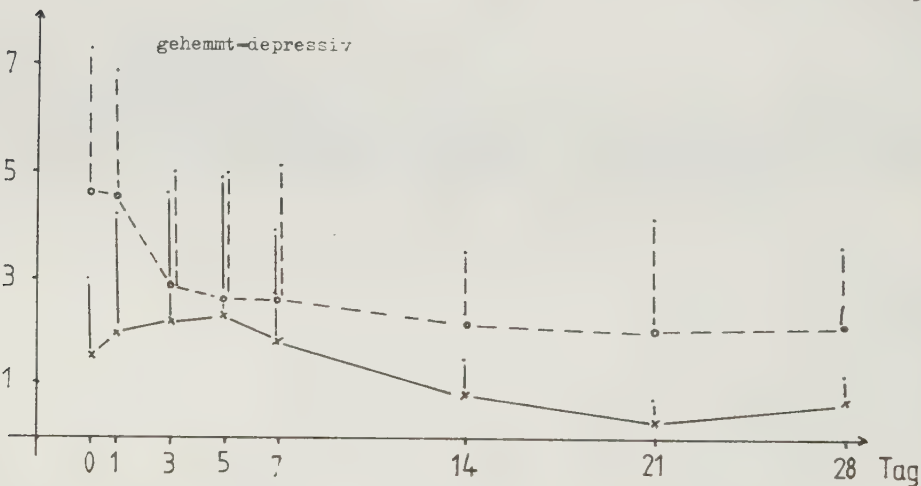
psycho-organisch

DAN 2163 x ——— x

Taxilan o - - - - o



gehemmt-depressiv



Hypochondrie

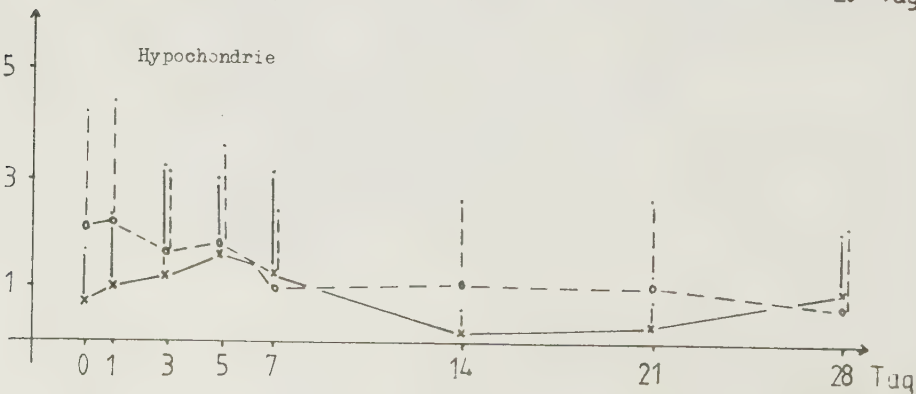


Abb.6: Signifikant gebesserte Syndrome II (28 Tage)

zu verzeichnen. DAN 2163 hat über den gesamten Verlauf eine starke Wirkung auf Halluzinationen. Dabei ist es Perazin überlegen. Beide Prüfpräparate zeigen eine auffällige antidepressive Wirkung. Bezüglich der Besserung von Schlafstörungen schnitt Perazin etwas besser ab. Darüberhinaus waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu ermitteln.

Teilt man die DAN 2163-Gruppe in eine Gruppe mit hoher Tagesdosis und eine zweite mit niedriger Dosis ein, so ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich psychischer Symptome und Syndrome. Lediglich im neurologischen Syndrom unterscheiden sie sich signifikant auf dem 1% - Niveau. Dies ist ein Hinweis auf den Anstieg von extrapyramidalen Nebenwirkungen bei höherer Dosierung.

3.6.2.2. BPRS

Die Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) von Overall und Gorham, 1962, wurde bei allen Patienten an den Untersuchungstagen 0, 1, 3, 5, 7, 14, 21, 28 (35, 42, 49, 56) angewandt. Die 18 Items zum psychischen Status werden von den beurteilenden Ärzten mit Werten von 1 - 7 bewertet, entsprechend der Ausprägung der Symptome. Die 18 Items werden in 5 Gruppen mit 4 oder 3 Items eingeteilt, und zu Untersummen addiert, die dem Vorliegen folgender Symptome entsprechen.

Score 1) anxiety / depression

Score 2) anergy

Score 3) thought disturbance

Score 4) activity

Score 5) hostility

Zusätzlich wird ein Gesamtscore gebildet, dessen Größe mit der Schwere der Erkrankung korreliert.

Ausgewertet wurden innerhalb der Gruppen vom Ausgangstag zum Prüfungstag und zwischen den Gruppen mit Student's t-Test für abhängige bzw. unabhängige Stichproben. Für fast alle Gruppen gilt, daß die Werte von Tag 21 zu 28 ansteigen. Dies ist vor allem dadurch begründet, daß zwischen beiden Zeitpunkten 6 bzw. 4 Patienten ausscheiden. Übrig bleiben die therapieresistenten Fälle, so daß der Durchschnittswert ansteigt. Hier sind nur eingeschränkt Aussagen möglich. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 7 a-f zusammengefaßt.

Die Werte beider Patientengruppen sind zu Beginn der Untersuchung nahezu identisch in Score 1, 2, 3 und dem Gesamtscore. Die Taxilan-Patienten haben einen höheren Ausgangswert in der psychomotorischen Aktivität und niedrigere Werte in der Skala 5, die Mißtrauen und unkooperatives Verhalten ausdrücken. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Der Gesamtscore fällt in beiden Gruppen hochsignifikant ab, wobei in der Perazin-Gruppe das 5% Niveau bereits nach 1 Tag erreicht ist, bei DAN 2163 erst nach 5 Tagen. Fraglich ist allerdings, ob dies schon auf die Wirkung des Medikaments zurückzuführen ist.

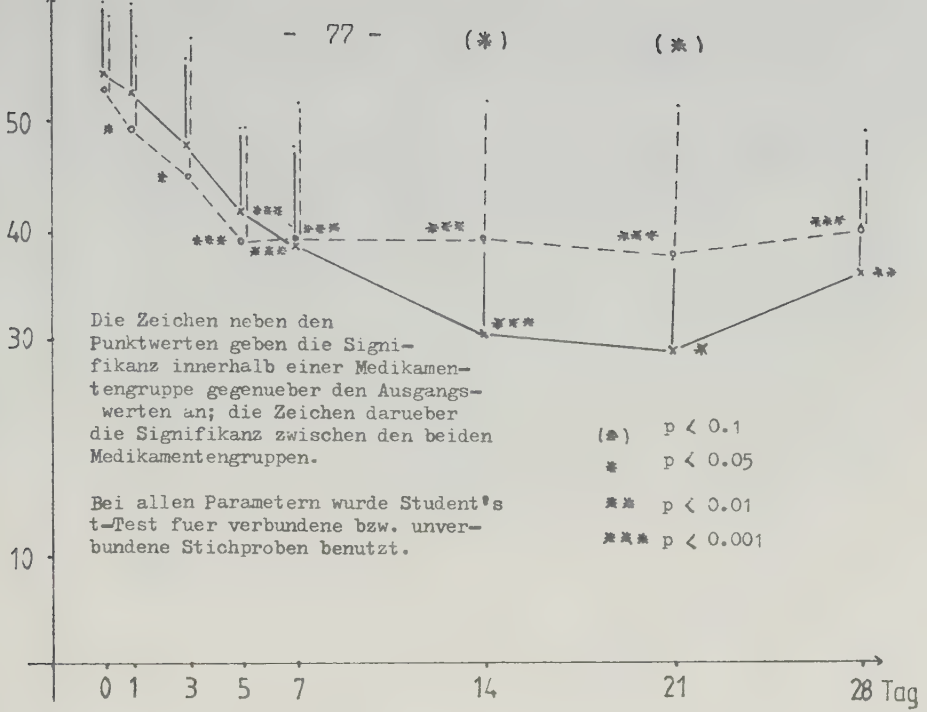


Abb.7a: BPRS Gesamtscore

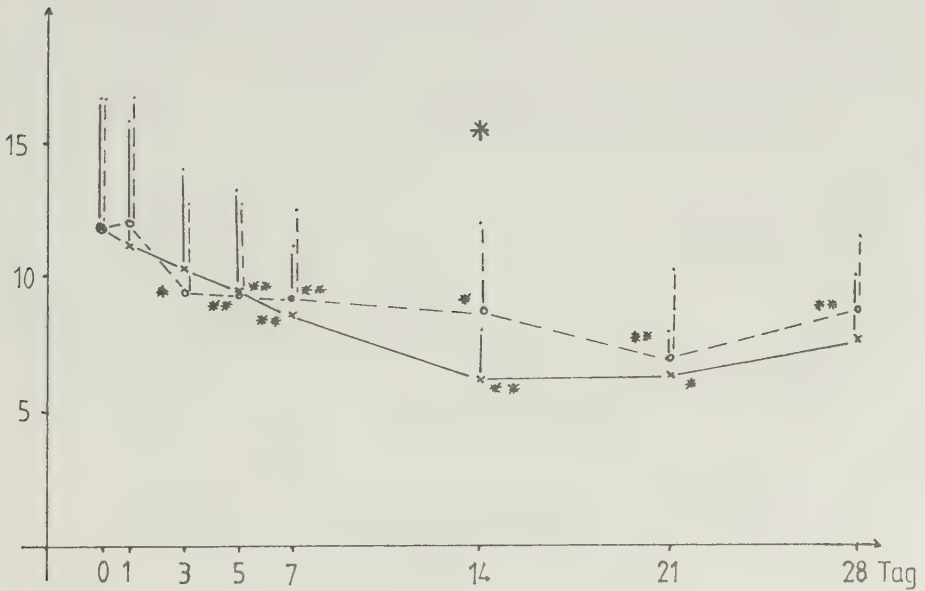


Abb.7b: Angst / Depression

Abb. 7c: Anergie

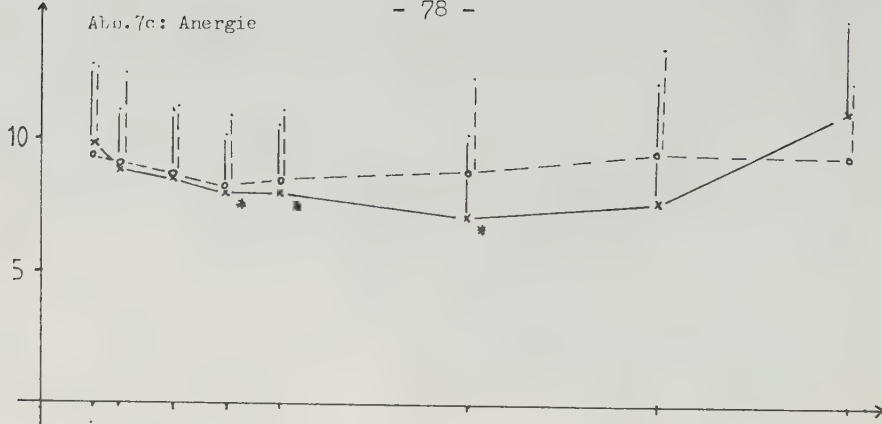


Abb. 7d: Gedankenstoerung

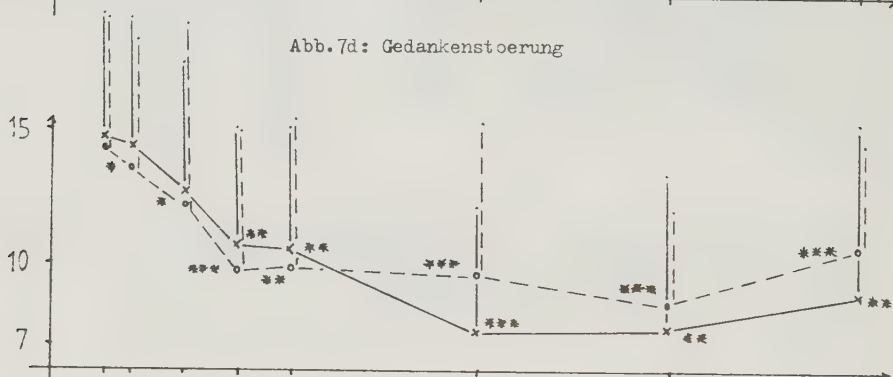


Abb. 7e: Aktivitaet

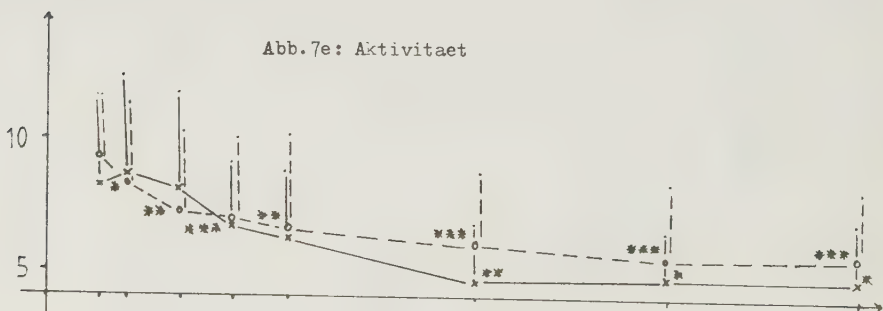
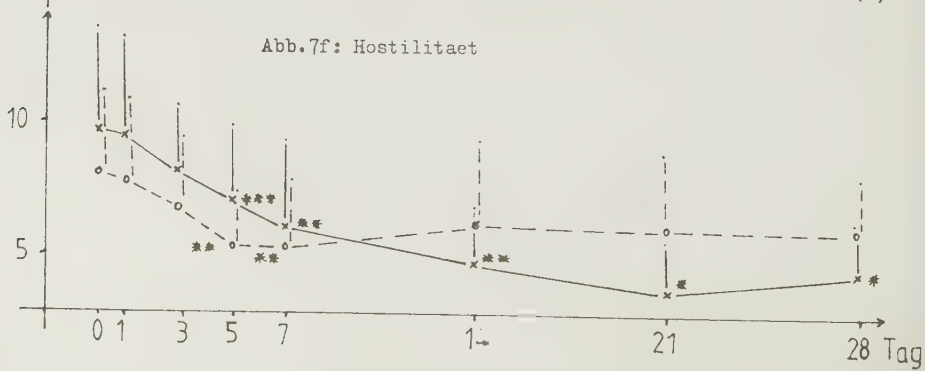


Abb. 7f: Hostilitaet



kant ($p \leq 0,001$) gebessert. Bei DAN 2163 tritt dieser Therapieeffekt erst nach 14 Tagen auf.

Mit Score 5 beurteilt der Arzt, inwieweit Feindseligkeit, Mißtrauen, paranoide Inhalte bei den Patienten vorhanden sind. Auch unkooperatives Verhalten wird miteinbezogen. Nach 5 Tagen sind diese Symptome in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$) gebessert. Bei DAN 2163 setzt sich der positive therapeutische Effekt fort, während die Perazin-Patienten bezüglich dieser Symptome wieder schlechter werden.

In der folgenden Tabelle wird dargestellt, welche Patienten besonders hohe Punkte bei einzelnen Symptomen erreichen, und welche Patienten bezüglich der Ausprägung dieser Symptome am deutlichsten gebessert werden.

Tabelle 25: Therapieerfolge

	DAN 2163	Perazin	auffallendste Besserung bei
Score 1	2, 11, 16	3, 4, 7	2, 16 DAN 2163 3 Perazin
Score 2	16, 21, 23	7, 14, 15	2, 8, 11 DAN 2163
Score 3	5, 17, 22	13, 19, 25	2, 8, 11 DAN 2163
Score 4	2, 8, 17	15, 19, 27	2, 8, 16 DAN 2163
Score 5	2, 18, 21	6, 14, 30	2, 23 DAN 2163 30 Perazin
Gesamt-score	2, 16, 23	19, 20, 27	2, 12, 16 DAN 2163

In allen Kategorien treten die deutlichsten Besserungen unter DAN 2163 auf.

Tabelle 26: Prozentuale Besserung

	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4	Score 5	Gesamt-score
DAN 2163	47,3%	22.6%	48.1%	42.1%	60.2%	46.5%
Perazin	41.9%	0.5%	41.3%	41.0%	23.4%	28.3%

Man erkennt aus Tabelle 26, daß DAN 2163 bei allen Scores dem Perazin überlegen ist, besonders bei Feindseligkeit und Anergie.

3.6.2.3. CGI

Die Beurteilung nach der CGI-Skala (Clinical Global Impression) erfolgte durch den behandelnden Arzt an den Untersuchungstagen 0, 1,3,5,7,14,21,28 und soweit möglich an den Tagen 35,42,49,56. Der Arzt beurteilte den Schweregrad der Erkrankung, die Zustandsänderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn und den Wirksamkeitsindex, der aus dem therapeutischen Effekt und den Nebenwirkungen ermittelt wird. Aussagen über die Gütekriterien dieses Tests sind nicht bekannt. Zu berücksichtigen ist, daß beim einzelnen Patienten zwar der Beurteiler konstant war, insgesamt aber 5 Assistenten beteiligt waren.

a) Schweregrad - siehe auch Tabelle 27; Abb. 8a

Mit einem Mittelwert von 6.64 (DAN 2163) und 6.53 (Perazin) ist der Schweregrad der Krankheit in beiden Gruppen zum Ausgangszeitpunkt identisch. In der DAN 2163-Gruppe sind die Scorewerte bereits ab Tag 3 signifikant ($p < 0,01$) niedriger, gegen Tag 7 sogar mit ($p < 0,001$), als die Ausgangswerte. Der Score sinkt bis auf 3,75 an Tag 21. In der Perazin-Gruppe ist eine signifikante Besserung erst ab Tag 7 zu erkennen. Sie überschreitet an keinem Untersuchungstag das 5% Niveau. Der niedrigste Score wird an Tag 14 und 21 mit 5.46 erreicht. An Tag 14 ($p < 0,05$) und Tag 21 ($p < 0,01$) unterscheiden sich die Werte der beiden Behandlungsgruppen signifikant. Daraus läßt sich auf eine bessere Wirkung von DAN 2163 schließen.

b) Zustandsänderung - siehe auch Tabelle 27; Abb. 8b

Die Auswertung des zweiten Scorewerts des CGI zeigte keine signifikanten Änderungen zwischen beiden Gruppen. Die DAN 2163-Werte liegen ab Tag 5 jedoch stets niedriger als die Perazinwerte. Innerhalb der Gruppen ist die Zustandsänderung bereits an Tag 3 gegenüber 0 jeweils hochsignifikant ($p < 0,001$).

An Tag 28 werden die Werte wieder schlechter, was daran liegt, daß zu diesem Zeitpunkt fast nur noch therapieresistente Fälle bewertet wurden.

c) Wirksamkeitsindex - siehe auch Tabelle 27; Abb. 8c

Interessant sind die Ergebnisse des Wirksamkeitsindex, der in der 3. Skala der CGI erfaßt wird. Bis Tag 14 ist die Wirksamkeit in bei-

Abb.8a: CGI 1 Schweregrad

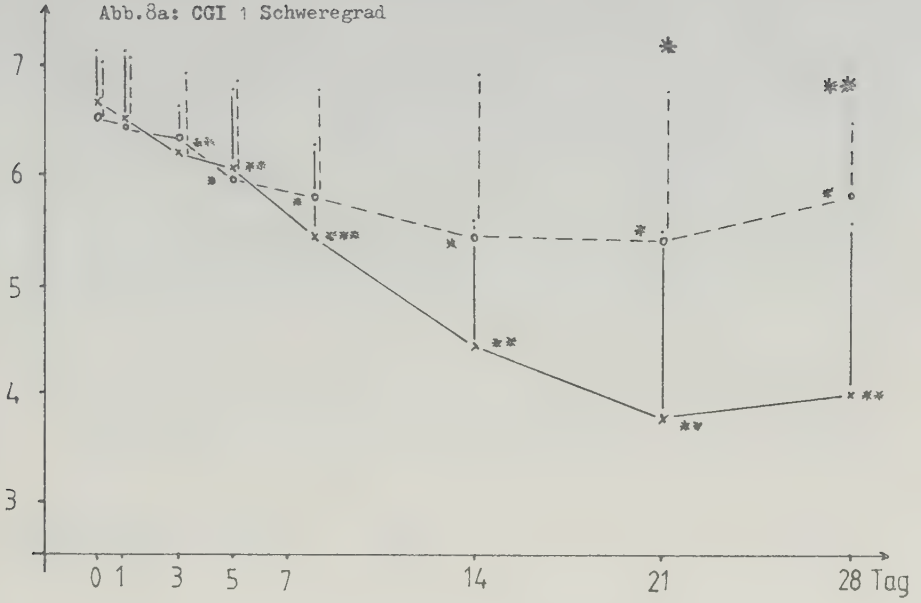
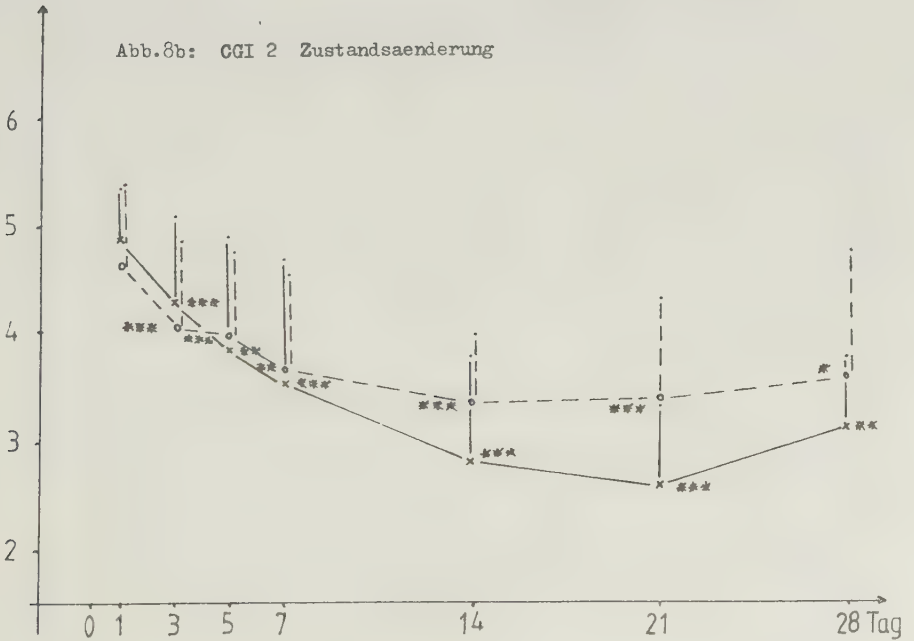


Abb.8b: CGI 2 Zustandsaenderung



DAN 2163 x ——— x

Taxilan o - - - - o

Abb.8c: CGI 3 Wirksamkeitsindex

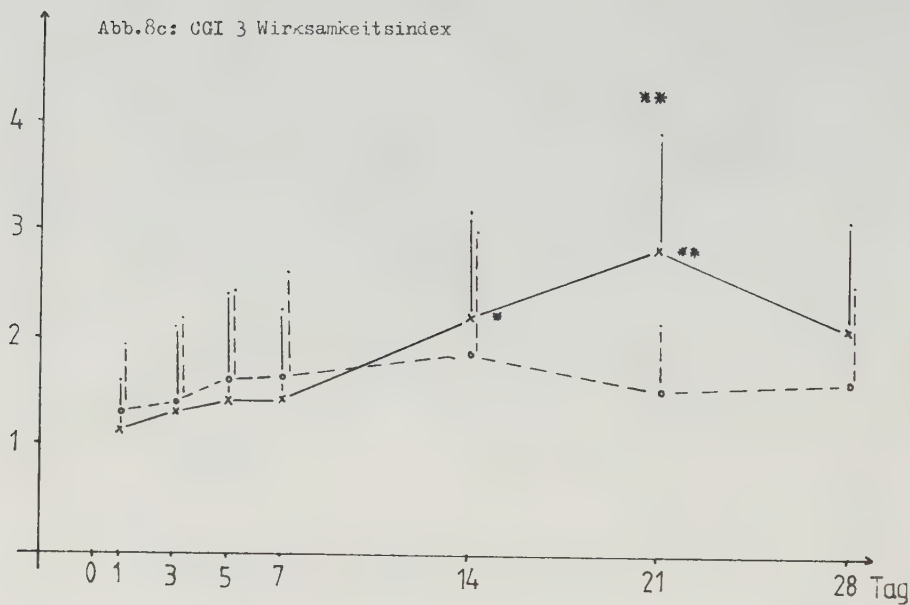
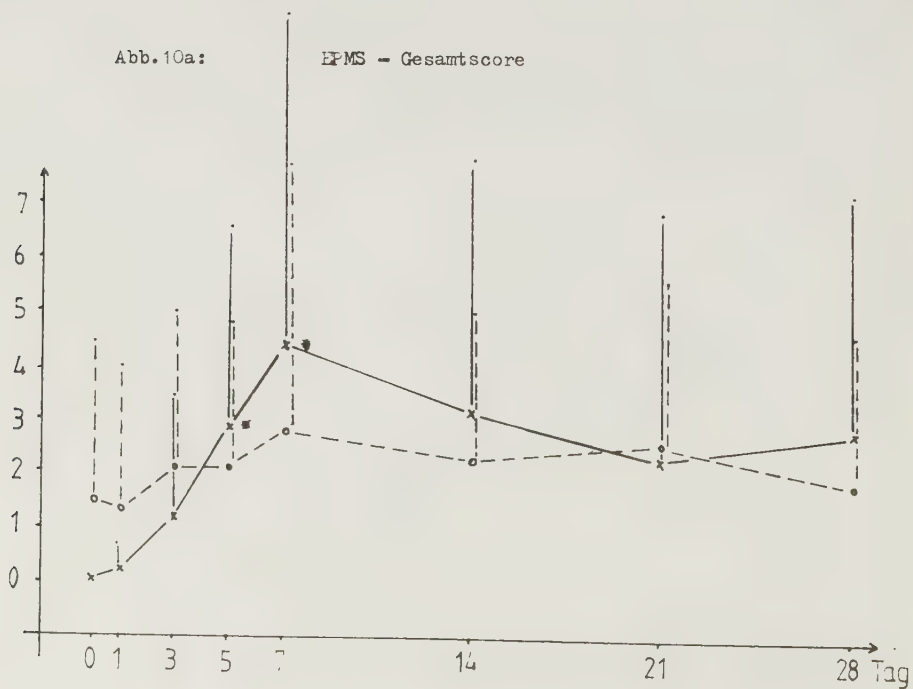


Abb.10a:

EFMS - Gesamtscore



DAN 2163 x — x

Taxilan o - - o

den Gruppen etwa gleich. An Tag 21 wird die Wirksamkeit von DAN 2163 signifikant höher eingestuft ($p \leq 0,01$). Innerhalb der DAN 2163-Population nimmt die Wirksamkeit von Tag 7 auf 21 eindeutig zu, indessen wird die Wirksamkeit von Perazin an allen Tagen etwa gleich beurteilt. Da in den Wirksamkeitsindex auch die Nebenwirkungen der Medikamente miteinbezogen werden, bestätigt sich hier nicht der Eindruck, daß DAN 2163 mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden ist.

Zusammenfassung

Der CGI-Beurteilungsbogen ergibt eine therapeutische Überlegenheit von DAN 2163 gegenüber Perazin in zwei von drei Untertests. Vergessen werden darf nicht, daß die Beurteilung subjektiv ist.

Tabelle 27: CGI Mittelwerte

Tag	Pat.- Zahl	Sc.1	Sc. 2	Sc.3	Pat.- Zahl	Sc.1	Sc.2	Sc.3
DAN 2163,					Perazin			
0	14	6,6	-	-	15	6,5	-	-
1	14	6,5	4,8	1,1	15	6,5	4,7	1,3
3	14	6,2	4,3	1,3	15	6,3	4,1	1,4
5	15	6,1	3,9	1,4	15	5,9	4,0	1,7
7	15	5,5	3,5	1,4	15	5,8	3,7	1,6
14	11	4,4	2,8	2,2	13	5,5	3,4	1,9
21	8	3,8	2,6	2,9	13	5,5	3,4	1,5
28	7	4,0	3,1	2,1	8	5,9	3,6	1,7

3.6.2.4. NGI - siehe dazu Tabelle 28; Abb. 9 a+b

Die beiden Untertests des NGI (Nurses' Global Impression) sind identisch mit den ersten beiden Skalen des CGI. Es werden beurteilt der Schweregrad der Krankheit und die Zustandsänderung gegenüber dem Ausgangswert. Der Score wird im allgemeinen durch mehrere Mitglieder des Pflegepersonals gemeinsam ermittelt. Beim ersten Wert ist zu berück-

Abb. 7a: NGI 1 Schweregrad

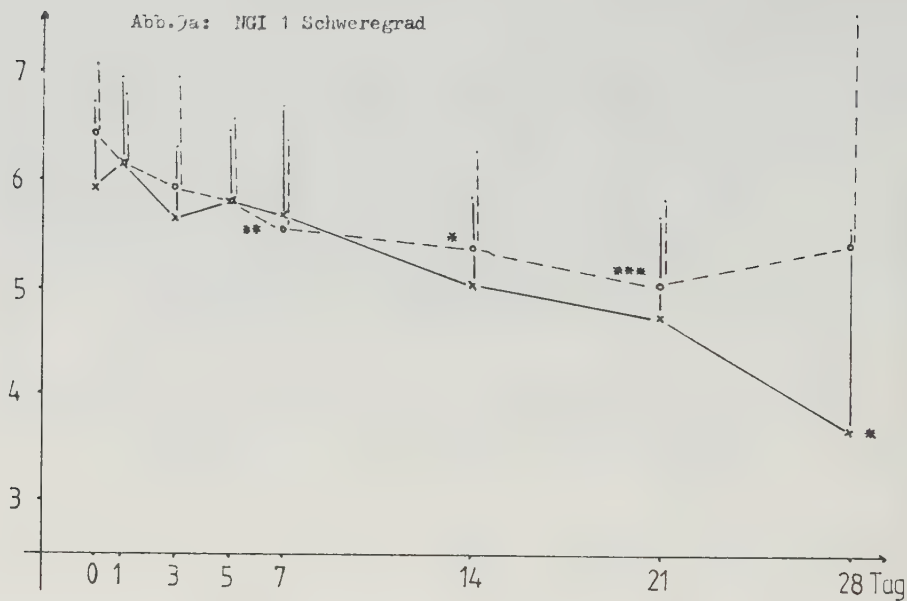
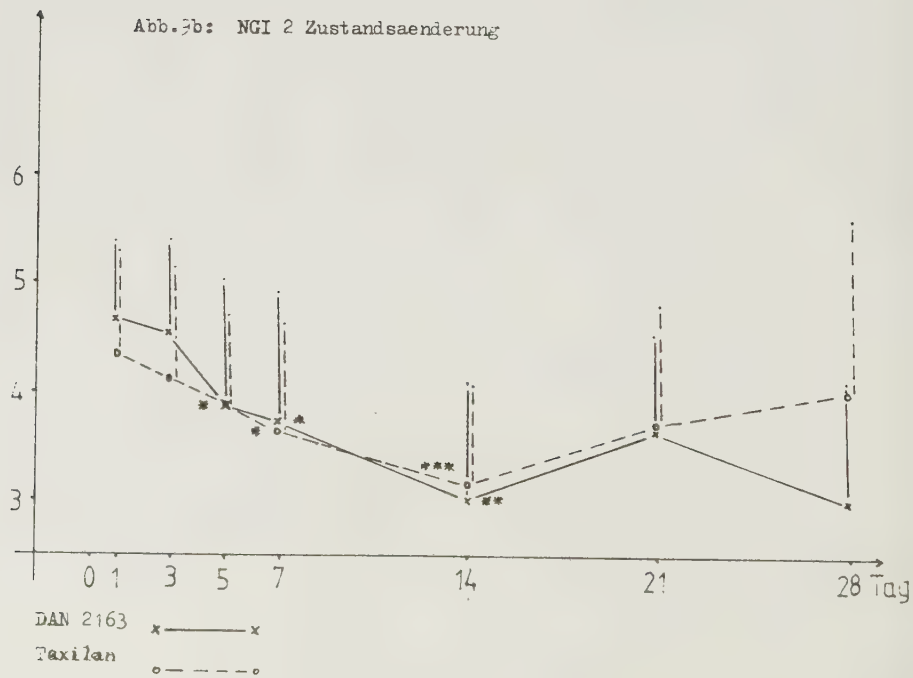


Abb. 7b: NGI 2 Zustandsänderung



sichtigen, daß die Patienten auf verschiedenen Stationen behandelt werden, und der Schweregrad im Verhältnis zu anderen Patienten gesehen werden muß. Auf einer Station mit Schwerkranken wird der Patient sicher anders eingestuft als auf einer Station mit leichteren Fällen.

a) Der Schweregrad zeigt in beiden Gruppen an Tag 0 einen Unterschied von 0,5 Punkten; die Perazin-Patienten werden als schwer krank eingestuft. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Die Scores nehmen nicht so schnell und deutlich ab wie die des CGI, so ist in der DAN 2163-Gruppe erst an Tag 28 eine signifikante Besserung ($p < 0,05$) nachweisbar. Die Perazin-Patienten sind ab Tag 7 besser. An Tag 21 sogar hochsignifikant mit $p < 0,01$. Allerdings verschlechtern sich die Scores am Tag 28, wobei aber nur 8 Patienten berücksichtigt sind.

b) Zustandsänderung

Den Scores für die Zustandsänderung folgend, ist ein linear abfallender Kurvenverlauf für beide Präparate bis Tag 14 auszumachen. Für DAN 2163 ist die abfallende Tendenz ab Tag 7, für Perazin ab Tag 5 signifikant; am Tag 14 ist sie sogar hochsignifikant mit $p < 0,01$. An Tag 21 und 28 nehmen die Scores für Perazin wieder zu. Die Besserung ist nicht mehr so deutlich, weil die Patienten schon eine Zeitlang symptomärmer sind.

Tabelle 28: NGI

Tag	Pat.- Zahl	Sc.1	Sc.2	Tag	Pat.- Zahl	Sc.1	Sc.2
DAN 2163				Perazin			
0	15	5,9	-	0	14	6,4	-
1	15	6,1	4,7	1	15	6,1	4,4
3	15	5,7	4,5	3	15	5,9	4,1
5	14	5,8	3,9	5	15	5,8	3,9
7	12	5,7	3,7	7	15	5,5	3,7
14	10	5,0	3,0	14	13	5,4	3,1
21	7	4,7	3,7	21	13	5,0	3,7
28	6	3,7	3,0	28	8	5,4	4,0

3.6.2.5. EPMS

Diese Skala zur extrapyramidalmotorischen Symptomatik faßt folgende vier Skalen zusammen:

- a) Webster Rating Scale mit den Items Bradykinese der Hände, Rigidität, Haltung, Mitschwingen der Arme, Gang. Tremor, Facies, Seborrhoe, Sprache, Selbständigkeit
- b) Simpson Rating Scale mit den Symptomen Gang, Tremor, Armfall, Rigor der Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Speichelfluß, Glabella-Reflex, Beinpendeln, Kopffall
- c) eine Tremorskala untergliedert in Haltungs-, Ruhe und Intentionstremor sowie vegetativen Tremor
- d) Akathisie

An den Untersuchungstagen 0, 1,3,5,7,14,21,28 (35,42,49 u.56) wird jedes Item mit 0 bis 3 bewertet, entsprechend der Ausgangsprägung des Symptoms.

Es wird ein Gesamtscore (Tab. 30; Abb. 10a) errechnet, und Summenscores gebildet für alle Einzeltests. Eine statistische Auswertung ist nur für den Gesamtscore sinnvoll wegen der hohen Standardabweichung. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede. Am Tag 7 wird jeweils der höchste Wert erreicht. In der DAN 2163-Gruppe erfolgt ein steiler Anstieg, Signifikanz $p < 0.05$ von Tag 0 zu Tag 7, und dann eine langsame Reduktion der Symptome. Unter den Perazinpazienten ist stets ein etwa gleichmäßiges Niveau an extrapyramidalmotorischer Symptomatik vorhanden. Die Patienten (7), (10), (14), (15) sind noch mit extrapyramidalen Symptomen durch verschiedene Vorbehandlung behaftet.

a) In der Webster-Skala (Abb. 10b) entspricht der Verlauf dem des Gesamtscores. Häufig sind unter DAN 2163 Rigidität, Veränderung der Körperhaltung und in Gang und Facies. Höchste Werte werden meist an Tag 7 erreicht. Unter Perazin stehen Mitschwingen der Arme und Tremor im Vordergrund.

b) Auf der Simpson-Skala (Abb. 10c) liegen ab Tag 3 die Werte von DAN 2163 deutlich über denen von Perazin. Die Untersuchung stellt

Abb.10b: Webster-Skala

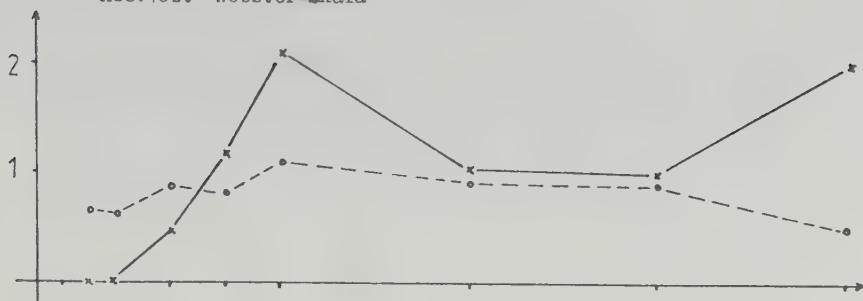


Abb.10c: Simpson-Skala

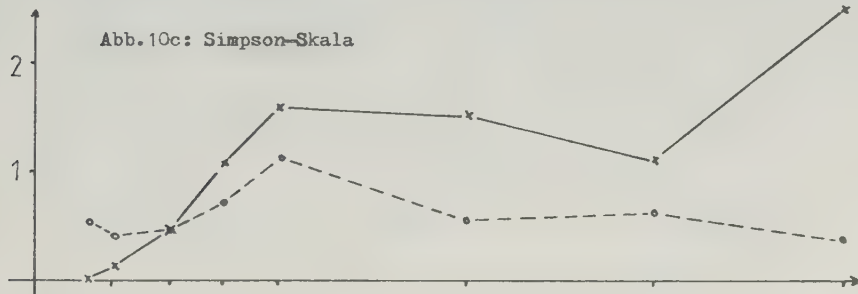


Abb.10d: Tremor-Skala

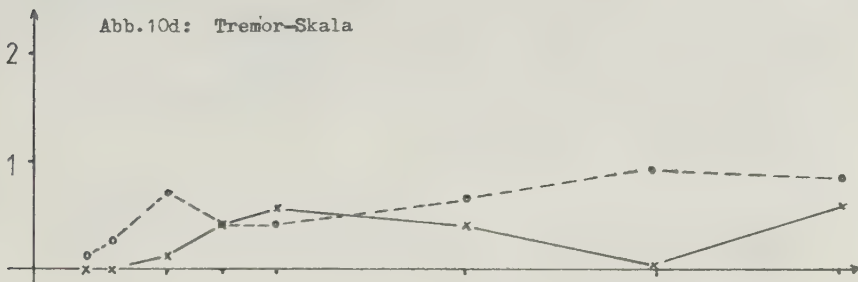
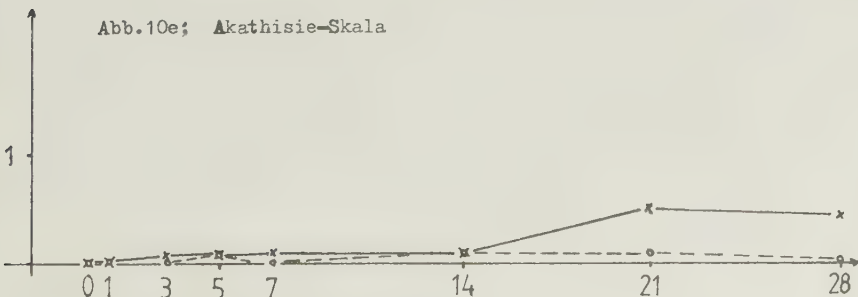


Abb.10e: Akathisie-Skala



DAN 2163

Taxilan

x ——— x

o - - - - o

Gangstörungen und Tremor fest. Rigor wurde bei 4 Patienten in Ellbogen und Handgelenk bemerkt. Ein deutlich positiver Glabella-Reflex findet sich nur bei Patient (17), Perazin erreicht nur hohe Werte für das Symptom Tremor. Bei Patient (14) ist der Glabella-Reflex an Tag 14 positiv, bei Patient (2) der Palmomental-Reflex an allen Untersuchungstagen.

c) In der Tremor-Skala überwiegen außer an Tag 7 die Werte für Perazin (Abb. 10d). Allerdings ist hier auch der Anteil an Patienten (4), (10), (14), (15) höher, die vegetativen Tremor aufweisen, der wohl nicht auf die Medikation zurückzuführen ist. Haltungs- und Ruhetremor treten in beiden Gruppen etwa gleich oft auf.

d) Akathisie wird unter DAN 2163 bei den Patienten (8), (11), (17), (23), (29) gefunden. Sie tritt etwa nach 3 bis 4 Wochen auf. Unter Perazin fiel Akathisie nur bei Patient (6) auf, und zwar nur vorübergehend, Frühdyskinesien werden bei keinem Patienten beobachtet (Abb. 10e).

Anzumerken ist, daß unter DAN 2163 nur bei 5 Patienten (5), (16), (18), (21), (26) überhaupt keine extrapyramidalen Symptome gefunden worden sind. Bei Perazin waren ebenfalls 5 Patienten ohne extrapyramidale Nebenwirkungen (13), (20), (27), (9), (30).

Insgesamt sind in beiden Gruppen die extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen mäßig ausgeprägt.

Die Verwendung von Biperiden war nur bei 8 Patienten notwendig (5 - DAN 2163; 3 - Perazin). In der DAN 2163-Gruppe erhielten die Patienten (11) und (21) fast an allen Tagen Akineton^(R). Bei den drei betroffenen Perazin-Patienten war bei Patient (7) von Tag 6 bis 21 Akineton^(R) erforderlich. Die beiden anderen benötigten eine intravenöse Gabe von Akineton^(R). Bei den übrigen 5 Patienten wurde Akineton^(R) nur jeweils kurzfristig verwendet. Im einzelnen ist die Dosierung der Akineton-Medikation der Tabelle 29 zu entnehmen, während in Tabelle 30 die extrapyramidalmotorische Symptomatik aufgeführt wurde. Hier wird der Summenscore als Mittelwert aller Teilnehmer angegeben, in den Einzelskalen erscheint der Summenwert aller Teilnehmer.

Tabelle 29: Akineton^(R) - Gabe

Pat.- Nr.	Tag	Präparat	Ges.- Dosis	Pat.- Nr.	Tag	Präparat	Ges.- Dosis
DAN 2163				Perazin			
11	5-8	Akineton	60 mg	3	2	1 Amp. Ak.	5 mg
	17-26			7	6-21	Ak. ret.	64 mg
	9-16	Ak. ret. à 4 mg	64 mg	19	4	1 Amp. AK.	5 mg
17	6	Ak. ret.	4 mg				74 mg
21	0-27	Ak. à 2 mg	56 mg				
22	3-7	Ak. à 2 mg	10 mg				
28	11	Ak. ret.	8 mg				

Der hohe Verbrauch von Akineton^(R) wird vor allem durch Patient (11) verursacht.

Beurteilung:

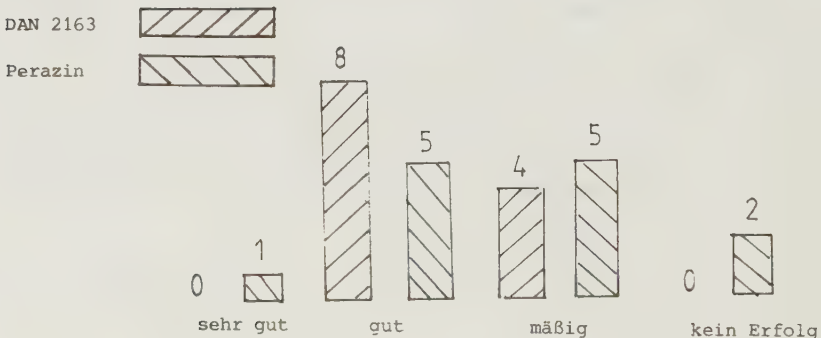
Die etwas höheren Werte in den Extrapiramidal-Skalen unter DAN 2163 und der vermehrte Gebrauch von Antiparkinsonmitteln geben einen Hinweis auf ein nicht zu vernachlässigendes Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen der neuen Substanz. Ein Abbruch der Behandlung war allerdings in keinem Fall erforderlich.

3.6.2.6. Gesamtbeurteilung des Behandlungserfolges

Am Tag 28 oder bei vorzeitiger Therapieunterbrechung gab der Arzt, der den jeweiligen Patienten betreute, ein Gesamturteil über den Behandlungserfolg ab. Die 12 DAN 2163-Patienten und 13 Perazin-Patienten verteilten sich auf die Gesamturteile, wie folgt:

DAN 2163		Perazin	
gut	2, 8, 11, 12, 16, 23, 24, 26	sehr gut	3
mäßig	5, 17, 21, 28	gut	4, 7, 15, 20, 30
		mäßig	1, 9, 10, 13, 25
		kein Erfolg	19, 27

Schaubild



Diese Ergebnisse erlauben das Urteil, daß DAN 2163 etwas besser wirksam

3.6.3. Biologische Wirkung von DAN 2163 im Vergleich zu Perazin

3.6.3.1. Wirkung auf das kardiovaskuläre System

a) Blutdruck

Ermittelt wurden die Blutdruckwerte an den Tagen 0, 7, 14, 21 und 28. Die Blutdruckmessung erfolgte liegend in den Vormittagsstunden. Die systolischen Werte fallen in beiden Gruppen im Laufe der Behandlung ab, wobei Signifikanz ($p < 0,05$) nur für Perazin besteht; hier waren die Ausgangswerte jedoch etwas höher. An Tag 21 und 28 sind die DAN 2163-Werte nur wenig über 100 mm Hg, die Patienten sind als hypoton zu bezeichnen. Kreislaufstärkende Mittel wurden gegeben bei (13) Dan 2163 und (3), (9), (25) Perazin.

Die diastolischen Werte laufen in beiden Gruppen nahezu parallel, Lediglich an Tag 21 sind die Werte der DAN 2163-Patienten etwas niedriger. In beiden Gruppen fallen die Werte signifikant ab gegenüber den Ausgangswerten; unter Perazin an den Tagen 14 ($p < 0,001$), 21 ($p < 0,05$) und 28 ($p < 0,01$), in der DAN 2163-Gruppe nur an Tag 21 signifikant ($p < 0,05$).

Der mittlere arterielle Blutdruckwert errechnet sich nach der Formel: - syst. Wert $- 1/3$ Amplitude. In beiden Gruppen fällt dieser Wert signifikant ab. Auch hier ist das Signifikanzniveau unter Perazin höher, bis 0,1 %, da die Standardabweichung in der DAN 2163-Gruppe meist etwas höher ist.

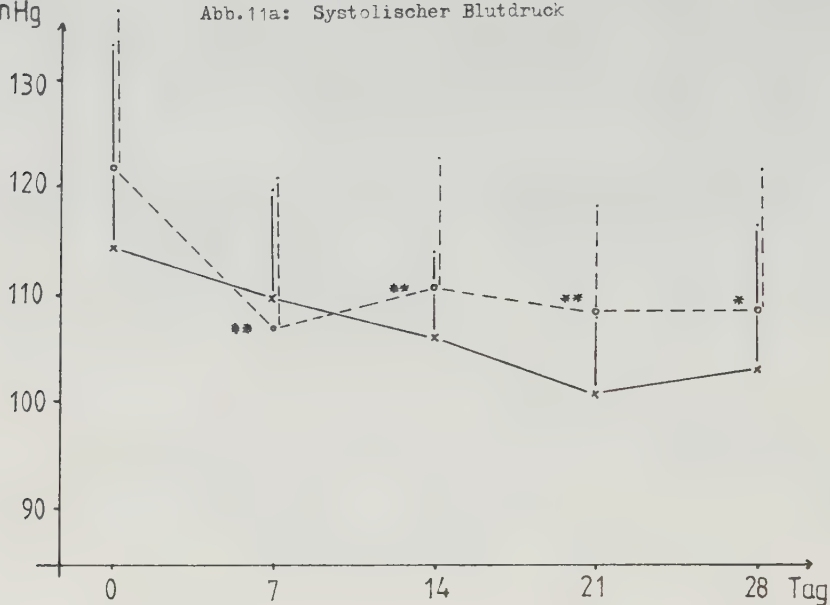
Beide Kurven verlaufen parallel. Zu diskutieren ist, ob die hypotone Entwicklung der Blutdruckwerte auf die Hospitalisierung oder auf die Medikamente zurückzuführen ist. Bei zu Hypotonie neigenden Patienten sollte DAN 2163 vorsichtig verwendet werden. Besonders auffällig war der Blutdruckabfall bei den Patienten (2), (17), (18), (30) (DAN 2163) und (6), (9), (19), (20) (Perazin) (Ergebnisse siehe Tabelle 32; Abb. 11 a-c).

Tabelle 32 Arterieller Blutdruck

DAN 2163				Perazin			
Tag	Pat.- zahl	syst./diast. Wert	mittl. RR	Tag	Pat.- Zahl	syst./diast. Wert	mittl. RR
0	15	114/76	88,5	0	15	122/77	92
7	15	110/70	82,9	7	15	107/69	81,7
14	11	106/69	81,5	14	13	111/66	80,4
21	7	101/62	74,9	21	13	109/68	80,9
28	7	103/67	78,8	28	8	109/64	78,3

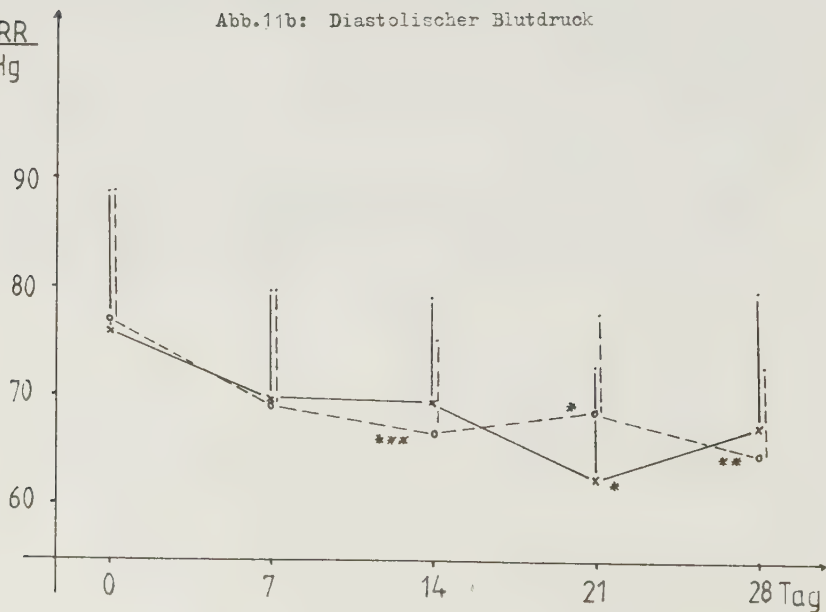
RR
mmHg

Abb.11a: Systolischer Blutdruck



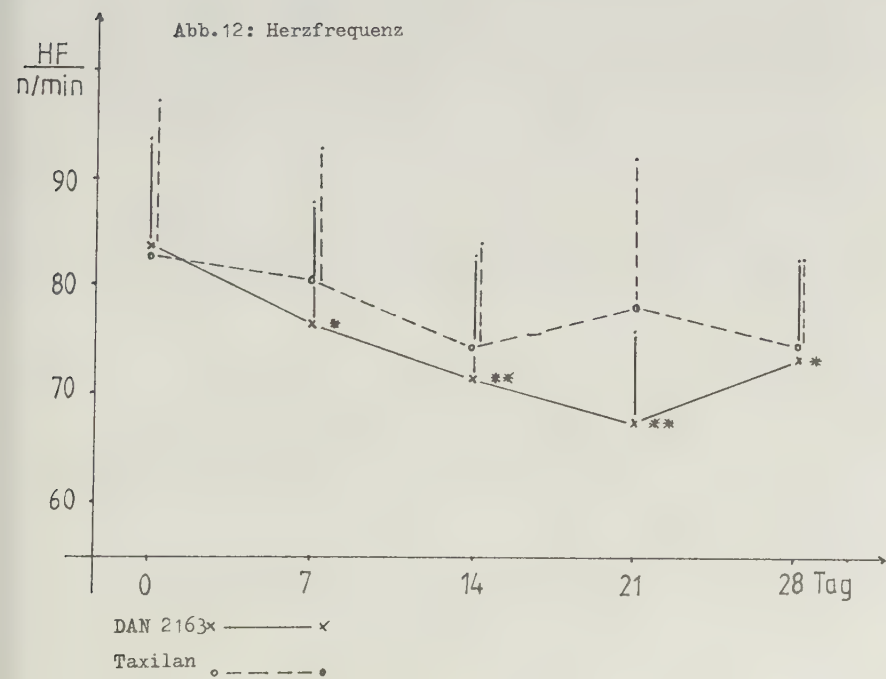
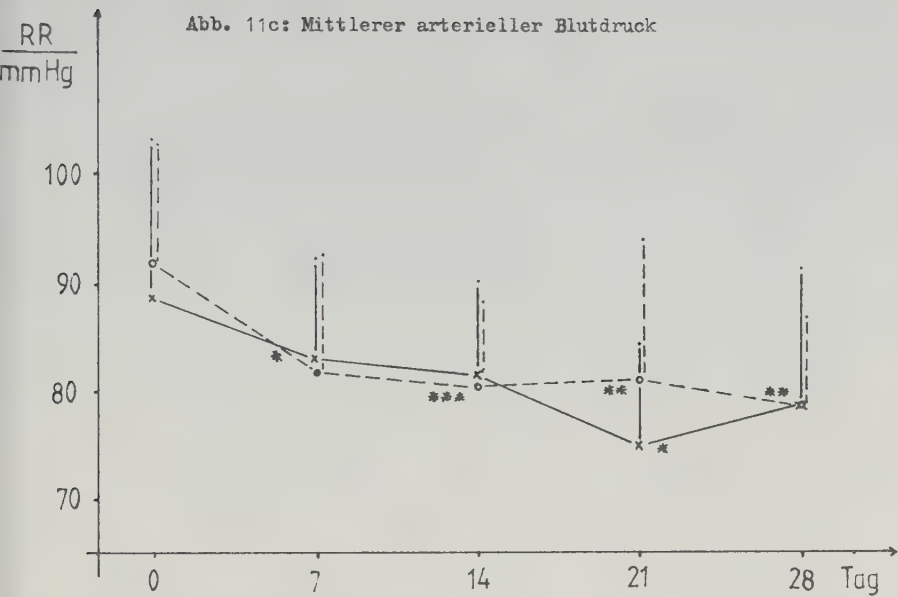
RR
mm Hg

Abb.11b: Diastolischer Blutdruck



DAN 2163 x — x

Taxilan o - - o



b) Herzfrequenz

Bei den DAN 2163-Patienten nimmt die Herzfrequenz von 84/min. (Tag 0) auf 67/min (Tag 33) ab. Diese Abnahme ist schon ab Tag 7 signifikant ($p \leq 0,05$). Die Herzfrequenz der Perazin-Patienten ist eher schwankend mit leicht abfallender Tendenz. Wegen der beträchtlichen Streuung der Pulswerte ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Populationen (Tab. 33; Abb. 12).

c) Elektrokardiogramm

Jede Woche wurde bei allen Patienten ein EKG geschrieben. Beim Eintritt in das Programm wiesen 2 Patienten ein pathologisches EKG auf. Patient (8) hatte ventrikuläre Extrasystolen, Patient (9) hatte Repolarisationsstörungen und ST - Senkungen in den Brustwandableitungen. Beide EKGs normalisierten sich nach einer Woche. Nach Absetzen von Perazin treten bei Patient (9) erneut Repolarisationsstörungen und zusätzlich ein Rechtsschenkelblock auf. Auch Patient (6) und (13) zeigen Repolarisationsstörungen nach 3 Wochen. In der DAN 2163-Gruppe werden Repolarisationsstörungen nur bei Patient (26) bemerkt. Alle anderen EKGs sind normal.

Es fällt auf, daß etliche Patienten eine Sinusbradykardie entwickeln (siehe Herzfrequenz). Bei Patient (6) wurden die EKG-Veränderungen Anlaß, die Patientin aus dem Programm zu nehmen (ST-Senkung in III, aVF und V6 mit präterminal negativem T). Dazu kam bei ihr noch ein Kreislaufkollaps.

Zusammenfassung:

Beide Medikamente zeigen in dieser Studie Puls- und blutdrucksenkende Eigenschaften, die bei DAN 2163 etwas stärker ausgeprägt sind. Pathologische EKG-Veränderungen sahen wir unter Perazin häufiger.

3.6.3.2. Wirkungen auf das hepatobiliäre System

Der Einfluß der Medikamente auf Leber und Galle wird anhand der Parameter Gesamtbilirubin im Serum (Tab. 34, Abb. 14) und der Glutamamat - Pyruvat - Transaminase (= GPT - zytoplasmatisches Leberenzym Abb. 13) beurteilt.

Pathologische Bilirubinwerte finden sich bei den Patienten (3), (8), (12), (21) an den Tagen 0 und 7. Bei den Patienten (3), (7) und (21)

muß Alkohol vor der stationären Aufnahme als Ursache angesehen werden. Bei Patient (8) wurde an einen Morbus Gilbert gedacht. Nach 2 Wochen stationären Aufenthaltes waren alle Werte wieder im Normalbereich. Der Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen zu den Zeitpunkten 0, 7, 14, 21 und 28 Tage zeigt, daß die Bilirubinwerte ständig um etwa 0,2 mg/dl höher liegen in der DAN 2163-Gruppe als in der Perazin-Gruppe. An den Tagen 7 und 21 ist dieser Unterschied sogar auf dem 5 % Niveau signifikant. In beiden Gruppen verlaufen die Kurven parallel. Bis Tag 14 fallen sie deutlich ab ($p < 0,05$) und steigen dann wieder etwas an, ohne pathologische Werte zu erreichen.

Bezüglich der GPT-Werte ergibt sich ein interessanter Unterschied zwischen beiden Medikamenten. Pathologische Werte finden sich zu Beginn bei zwei DAN 2163 Patienten (18), (22), Patient (18) wird deshalb vorzeitig aus dem Programm genommen. Bei 4 Perazin-Patienten (3), (10), (19), (27) entwickeln sich bis Tag 21 pathologische Werte. Allerdings wurde der Programmabbruch deshalb nicht erforderlich.

In der Perazin-Gruppe steigen die Werte von Tag 0 auf Tag 21 signifikant an ($p < 0,05$), während sie unter DAN 2163 konstant bleiben. An Tag 21 ist der Unterschied zwischen DAN 2163 und Perazin signifikant ($p < 0,05$). An Tag 28 liegen die GPT-Werte unter Perazin an der oberen Normalgrenze. Damit haben sie sich von Tag 0 mehr als verdoppelt.

Zusammenfassung

DAN 2163 hat keine beeinträchtigende Wirkung auf die Leber. Es wird deutlich besser vertragen als Perazin.

Tabelle 33: Wirkungen auf das kardiovaskuläre und hepatobiläre System (Herzfrequenz, Gesamtbilirubin, GPT)

DAN 2163					Perazin				
Tag	Pat.- Zahl	Puls (n/min)	Ges.Bil. (mg/dl)	GPT (U/l)	Tag	Pat.- Zahl	Puls (n/min)	Ges.Bil. (mg/dl)	GPT (U/l)
0	15	83,7	0,67	12,7	0	15	82,9	0,59	11,2
7	15 (14)	76,5	0,63	9,8	7	15	80,3	0,42	12,8
14	11	71,3	0,49	10,3	14	13	74,2	0,42	13,8
21	7	67,4	0,53	9,3	21	13	78,2	0,39	19,9
28	6	73,3	0,58	12,3	28	8	74,8	0,45	22,5

U/l

Abb. 13: GPT

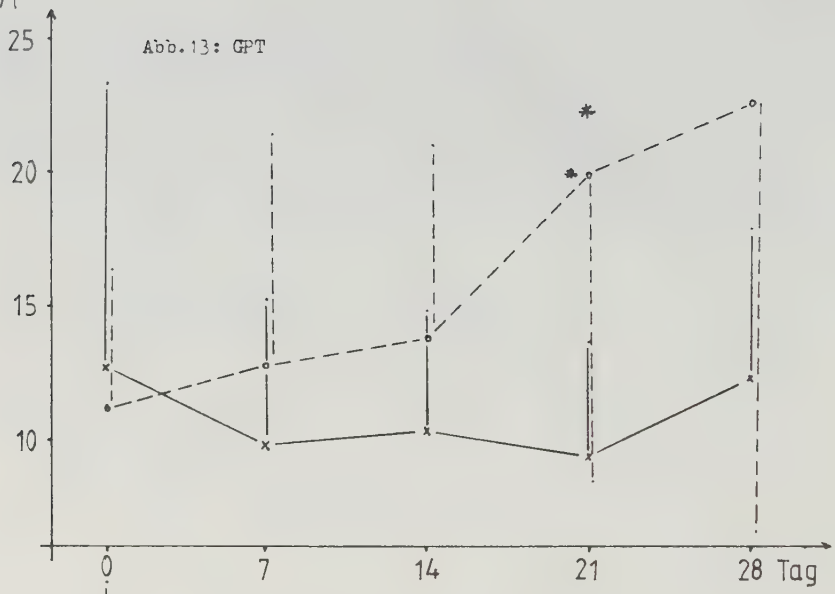
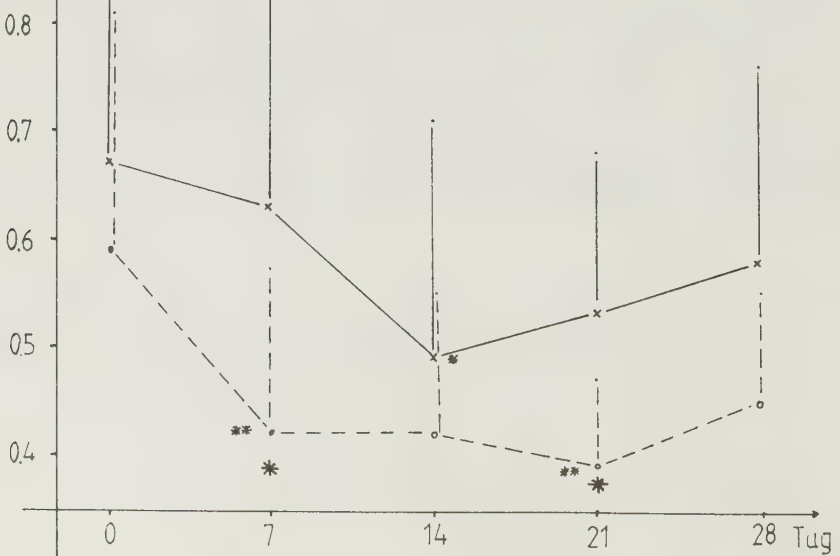


Abb. 14: Gesamtbilirubin

mg/dl



DAN 2163 x — x

Taxilan o - - o

3.6.3.3. Wirkungen auf das hämatopoetische System

Als Parameter zur Beurteilung dieses Systems dienen die Leukozytenzahl/ μm^3 und das Hämoglobin.

a) Leukozyten (Tabelle 34, Abb. 15)

In der Perazin-Gruppe liegen die durchschnittlichen Leukozytenzahlen um $200/\mu\text{m}^3$ höher als in der DAN 2163-Gruppe. Der Unterschied ist an allen Untersuchungstagen signifikant. Innerhalb der Gruppen sind die Zahlen konstant, bei DAN 2163 fallen sie leicht ab. Der Tendenz folgend kann man die Patienten einteilen in

	DAN 2163	Perazin
steigende Leukozytenzahlen	1	3
konstante Leukozytenzahlen	12	9
fallende Leukozytenzahlen	2	3

Hier erkennt man ebenfalls, daß sich keine deutlichen Verschiebungen ergeben. In der Perazin-Gruppe fielen bei Patient (7,14,30) Leukozytenzahlen größer 10 000 auf. Diese wurden wegen begleitender geringer Temperaturerhöhung auf Infektionen zurückgeführt. Bei keinem Patienten traten Werte kleiner $3900 \text{ Leukozyten}/\mu\text{m}^3$ auf.

b) Hämoglobin (Tabelle 34, Abb. 16)

Das Hämoglobin bleibt bei den Perazin-Patienten sehr konstant. Auch bei einzelnen Patienten treten keine ausgeprägten Veränderungen ein. Die Hb-Werte der DAN 2163-Patienten sind an Tag 7,14,21 gegenüber den Ausgangswerten signifikant ($p < 0.05$) verringert. Gegenüber der Perazin-Gruppe wird die Veränderung jedoch nicht signifikant. Bei Patient (26) liegen zu niedrige Hb-Werte im Sinne einer hypochromen Anämie vor.

Zusammenfassung

DAN 2163 könnte einen leicht depressorischen Effekt auf das Knochenmark haben. Dies ist auf einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Tabelle 34: Leukozyten, Hämoglobin

DAN 2163				Perazin			
Tag	Pat.-Zahl	Leukozyten	Hämoglobin	Tag	Pat.-Zahl	Leukozyten	Hämoglobin
0	15	6180	14,7	0	15	7600	14,8
7	14	5950	14,2	7	15	7150	14,4
14	11	5540	14,0	14	12	7280	14,5
21	7	5130	14,5	21	13	7750	14,5
28	6	6130	15,5	28	7	6700	14,8

3.6.3.4. Wirkungen auf das hypothalamisch-hypophysäre System

a) Prolaktin (PRL) (Tabelle 35; Abb. 17 a-c)

Bei den Neuroleptika vom Benzamid-Typ sind besonders deutliche Anstiege des Prolaktinspiegels im Serum bekannt. Einschränkend zu bemerken ist, daß nur von 9 Patienten der DAN 2163-Gruppe und von 13 der Perazin-Gruppe ausreichende Prolaktinwerte bestimmt werden konnten. Dabei waren nur einer bzw. drei Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung, die bereits zu einer Erhöhung des Prolaktinspiegels geführt hatte. Dadurch liegen bereits die Ausgangswerte über den Normalwerten ($\sigma \approx 400 \mu\text{U/ml}$, $\phi \approx 500 \mu\text{U/ml}$). Dennoch ergibt sich in beiden Gruppen ein signifikanter Anstieg der Prolaktinwerte bis Tag 14. Dann bleiben die Werte konstant. Zwischen beiden Gruppen bestehen zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede, jedoch liegen die durchschnittlichen Prolaktinwerte bei Perazin immer unter denen von DAN 2163. Unterteilt man die Gesamtpopulation in männliche und weibliche Patienten, so stellt man fest, daß die Werte bei weiblichen Patienten höher liegen und steiler ansteigen. Frauen reagieren auf DAN 2163 mit einem besonders auffälligen Anstieg der Werte um 271 %.

Bei keinem Patienten traten Beschwerden auf, die auf einen erhöhten Prolaktinspiegel zurückgeführt werden konnten. In der Tabelle werden die Werte für jeden Patienten einzeln aufgeführt, da die Mittelbewertung wegen der verschiedenen Nebenfaktoren problematisch ist.

Abb.15: Leukozytenzahl

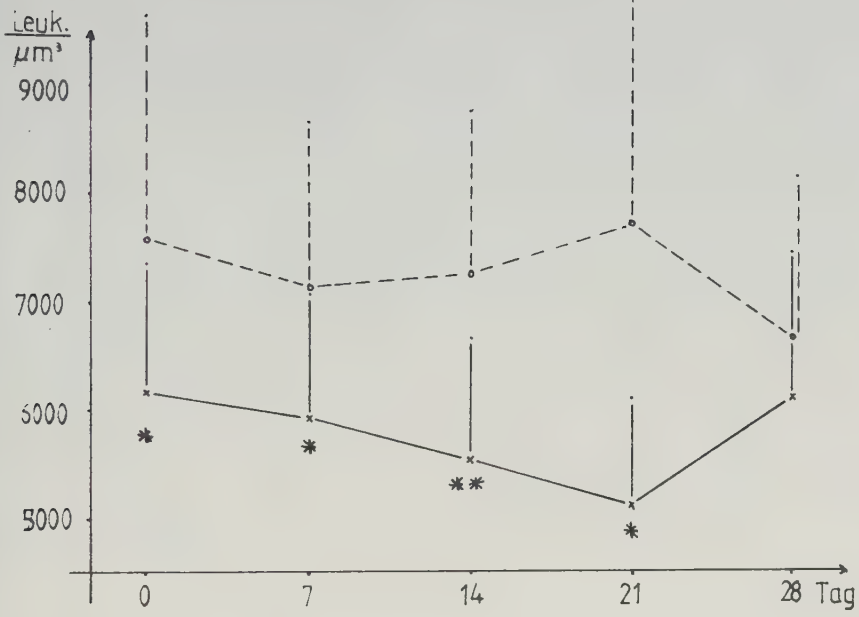
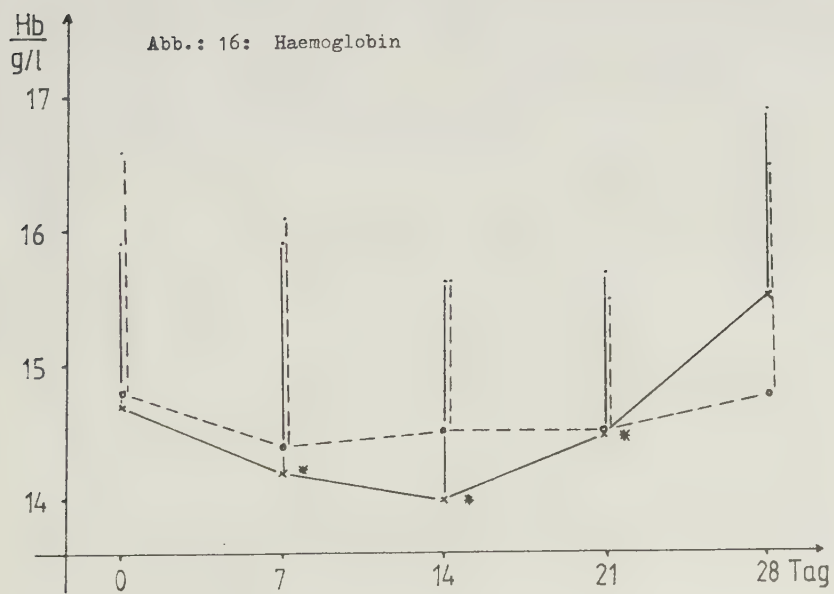


Abb.: 16: Haemoglobin



DAN 2163 x — x
Taxilan o - - o

Tabelle 35: Prolaktin

DAN 2163					Perazin				
Pat.- Nr.	Vorbe- handlung	Tg.0	Tg.14	Tg.28	Pat.- Nr.	Vorbe- handlung	Tg.0	Tg.14	Tg.28
a) männlich					a) männlich				
5	Haldol	1944	1087	1229	3	-	389	1217	-
12	Taxilan	842	1632	1762	15	Taxilan	528	400	194
17	Neurocil	764	783	1967	19	-	112	654	426
21	Haldol	-	2405	2576	20	Valium	109	468	426
23	Taxilan	685	2195	-	27	Atosil	349	1500	426
26	Haldol	183	1298	1027					
$\bar{x}$		883.6	1733.3	1712.2	$\bar{x}$		297.4	847.8	348.
b) weiblich					b) weiblich				
2	-	1357	4209	-	4	Anafranil	1336	1637	-
8	Atosil	1291	5727	5747	7	Haldol	1651	3219	-
11	Haldol	2543	4137	3531	9	Haldol	1446	3158	3462
					10	Haldol	2008	3891	3450
					13	Haldol	453	958	476
					25	Haldol	1356	2651	3038
$\bar{x}$		1730.3	4691	4639	$\bar{x}$		1375	2585.6	2606

Mittelwerte aus beiden Gruppen $\pm$ Standardabweichung

DAN 2163	Tg.0	Tg.14	Tg.28	Perazin	Tg.0	Tg.14	Tg.28
	1009.4	2542	2656		842	1825	1638.8
	$\pm$ 570.1	$\pm$ 1609.4	$\pm$ 1793		$\pm$ 667	$\pm$ 1178,7	$\pm$ 1578,1

Alle Angaben in μ U/ml (Umrechnungsfaktor in ng/ml: $\div$ 20)

b) Körpergewicht (Tabelle 36; Abb.: 19)

Gewichtszunahmen unter neuroleptischer Therapie werden ebenfalls durch Störungen im Hypothalamus erklärt. Gewichtssteigerungen, die in beiden Gruppen auftraten, können aber auch durch den Bewegungsmangel aufgrund

Abb. 17a: Prolaktin

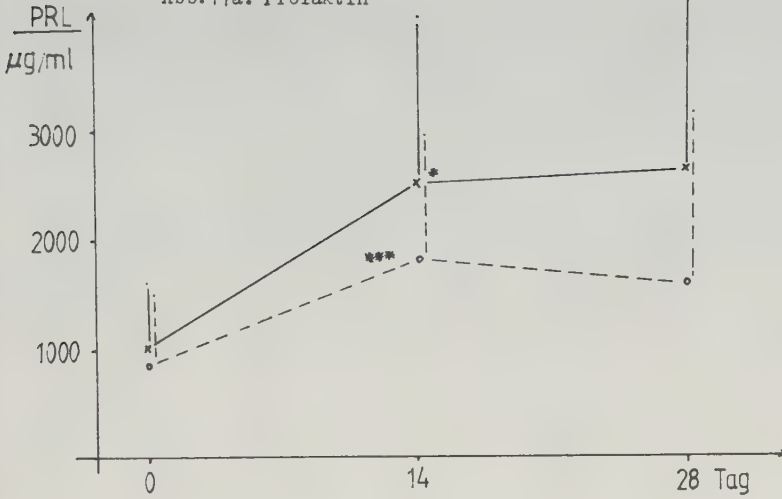


Abb. 17b: Prolaktin bei
männl. Patienten

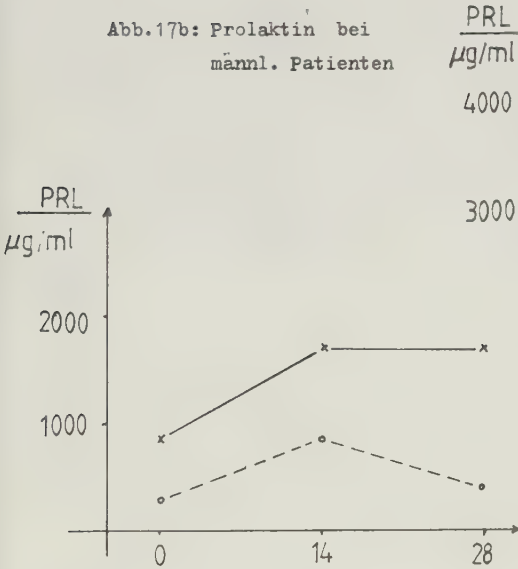
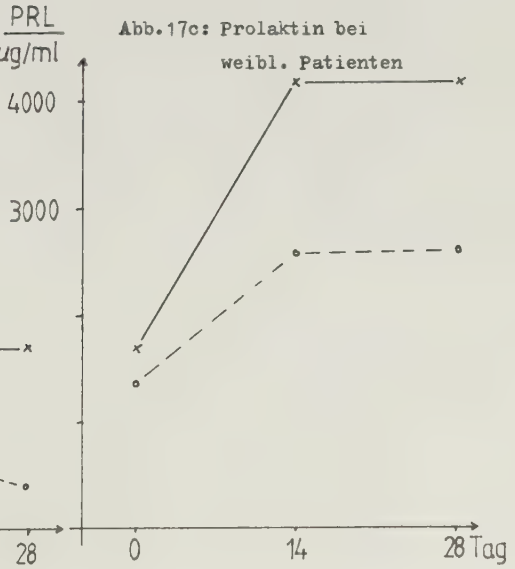


Abb. 17c: Prolaktin bei
weibl. Patienten



DAN 2163 x — x

Taxilan o - - - o

der stationären Behandlung begründet werden und durch die regelmäßige Ernährung. In der Perazin-Gruppe fiel der Gewichtsanstieg von Tag 0 auf 21 sogar signifikant aus ($p < 0,05$).

Tabelle 36: Körpergewicht, Cholesterin und Kreatinin

DAN 2163					Perazin				
Tag	Pat.- Zahl	Körper- gewicht (kg)	Chole- sterin (mg/dl)	Krea- tinin (mg/dl)	Tag	Pat.- Zahl	Körper- gewicht (kg)	Chole- sterin (mg/dl)	Krea- tinin (mg/dl)
0	15	66,0	182,9	0,99	0	15	69,6	182,2	0,88
7	8		174,6		7	14		204,6	
14	8		181,4		14	13		210,7	
21	8	67,7	178,1		21	11	71,0	212,5	
28	6		200,2	0,90	28	10		226,2	1,05

3.6.3.5. Cholesterin (Tab.: 26; Abb.: 18)

Die Gewichtszunahme in der Perazin-Gruppe dokumentiert sich auch in den Cholesterinspiegeln, die signifikant nach zwei Wochen anstiegen. Zu Beginn der Untersuchung hatte jeweils nur ein Patient (18), (11) einen erhöhten Cholesterinspiegel, nach 3 Wochen Behandlung überschritten 6 Perazin-Patienten und nur 2 DAN 2163-Patienten den oberen Normalwert von 220 mg/dl. Bis zur dritten Woche ist der Cholesterinspiegel bei den DAN 2163-Patienten konstant, steigt allerdings zur 4. Woche signifikant an ($p < 0,05$).

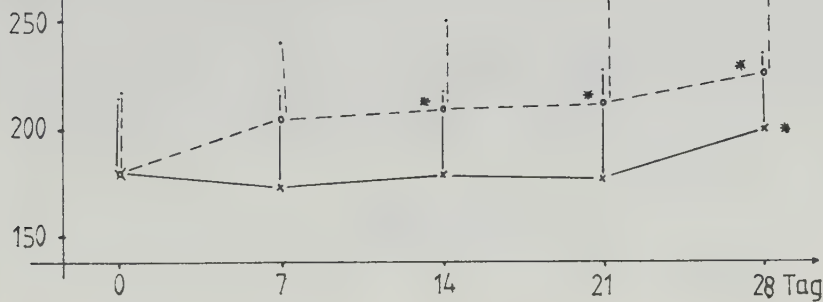
3.6.3.6. Kreatinin im Serum (Tab.: 36; Abb. 20)

Die Kreatininspiegel wurden am Tag 0 und 28 bestimmt. Die Ausgangswerte lagen im Normalbereich, dabei die von DAN 2163 etwas höher. Nach der abgeschlossenen Untersuchung hatten sich die Werte umgekehrt. Nun hatten die Perazin-Patienten höhere Kreatininwerte. Patient (3) wies einen pathologischen Wert auf. Der Anstieg ist gegenüber den Ausgangswerten signifikant auf dem 5 % Niveau.

Chol
mg/dl

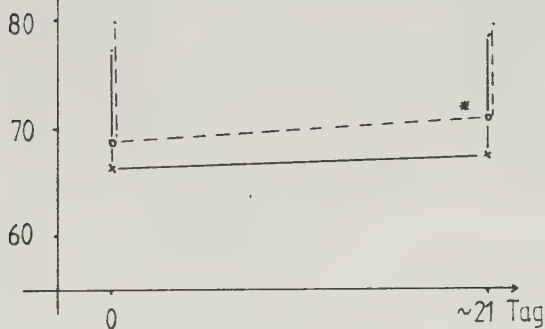
Abb.18: Cholesterin

- 103 -



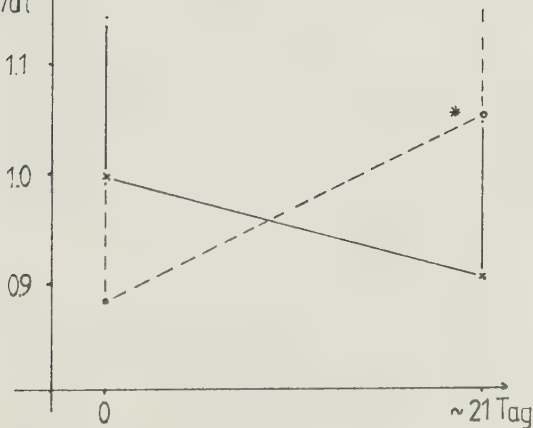
$\frac{m}{kg}$

Abb.19: Koerpergewicht



Krea
mg/dl

Abb.20: Kreatinin



DAN 2163

x — x

Taxilan

o - - o

3.6.3.7 Andere Laborwerte

Weitere pathologische Laborwerte wurden bei folgenden Patienten ermittelt:

Tabelle 37 Pathologische Laborwerte

(A = an allen Untersuchungstagen)

DAN 2163

Patient	Tag	Path. Laborwert
28	O	49 Lymphozyten im Differentialblutbild
	O	Harnwegsinfekt
16	O	50 Lymphozyten im Differentialblutbild
	O	Harnwegsinfekt
2	A	HbE um 35
5	O,28	Eiweiß positiv im Urin
		Triglyceride 211 mg/dl
8	O	Harnwegsinfekt, Nitrit im Urin positiv
18	7	51 Lymphozyten im Differentialblutbild
22	O	GOT 21U/l
	21	Differentialblutbild 1/31 Granulozyten
		4 Eosinophile
		58 Lymphozyten
		6 Monozyten
	24	Lymphozyturie
23	O,35,42	HbE um 35
	28/35	pathologisches Differentialblutbild
		24 Granulozyten/59 Lymphozyten an beiden Tagen
ab 28		Triglyceride, Kreatinin, Cholesterin ansteigend
26	7,28,35	HbE 27
		Hb 12.1 bis 12.7 } hypochrome Anämie

Perazin

Patient	Tag	Path. Laborwerte
1	28	Harnwegsinfekt
7	A	Erythrozyten 3.6 Mio./um ³
	A	HbE grenzwertig erhöht
10	35	90 000 Thrombozyten
13	A	leichter Harnwegsinfekt
15	A	Eosinophilie, Exanthem (Tag 8)
30	21	Lymphozyten 13 600, grippaler Infekt, BKS 30/65
27	28	im Differentialblutbild 41 Granulozyten, 51 Lymphozyten
25	14	Organiker-Index 26% im MMPI
4	14,21	leichter Harnwegsinfekt

Bemerkenswert erscheint, die bei 4 DAN 2163-Patienten auftretende Vermehrung der Lymphozyten im Differentialblutbild. Bei Patient (26) ist eine hypochrome Anämie abzuklären.

3.6.3.8. Somatische Krankheiten

Folgende somatische Krankheiten waren bei den Patienten bekannt oder wurden erstmalig diagnostiziert. Dieser Aufstellung liegt meist der Aufnahmebefund zugrunde.

Durch die Behandlung wurde keines dieser Symptome oder Befunde verschlechtert.

Tabelle 38: Somatische Erkrankungen und pathologische Befunde

DAN 2163		Perazin	
Pat.-Nr.	Erkrankung	Pat.-Nr.	Erkrankung
2	venöse Einflußstauung rechtskonvexe Skoliose	1	mit 1 Mon. Poliomyelitis
8	vereinzelte VES Struma diffusa I	3	Z.n. OP eiens traumat. Aneurysmas der Aorta 1979
11	Adipositas	4	Candidiasis genitalis Hyperhidrose
16	starke Behaarung von männl. Typ Struma diffusa II	6	Varicosis, klopfschmerz- hafte Nierenlager
18	erhöhte Leberenzyme bei Verdacht auf Fettleber	7	seropositive PcP
21	Z.n. Osteosynthese einer Tibiaschaftfraktur li.	13	Struma I
22	Struma diffusa I	15	Kyphose, druckempfindliche Leber
29	Adipositas	19	inspiratorischer Giemen li.
		25	Unterschenkelödeme

Tabelle 39: Neurologische Befunde

DAN 2163		Perazin	
Pat.-Nr.	Erkrankung	Pat.-Nr.	Erkrankung
11	leicht temporale Ablas- sung beider Papillen	1	Paresen und Atrophien re.
16	Strabismus convergens Z.n. 2 OPS	9	Blindgang erschwert
27	Epidermoid in der mittl. Schädelgrube li.		

4. Ergebnisse der Pharmako-EEG-Studien

4.1. Elektroenzephalographische Ergebnisse mit substituierten Benzamiden

Von Sulpirid und den meisten anderen Benzamiden ist bekannt, daß das EEG sehr gering beeinflußt wird (BORENSTEIN, 1969). DELTEIL, 1972, wies auf eine Verlangsamung des Grundrhythmus hin. Ebenfalls unauffällig blieb das EEG unter Metoclopramid (BORENSTEIN, 1965). Bei einem Kind, das mit Metoclopramid eine Dyskinesie entwickelte, stellte SPINA, 1976, eine theta-Rhythmus Überlagerung fest, die zu Beginn der Behandlung nicht bestand.

Mit der Pharmako - EEG - Methode fand PUGNETTI, 1983, heraus, daß das klinisch unwirksame D-Sulpirid die alpha- und beta Power vermehrt, während L-Sulpirid zu keinerlei Veränderungen führt. Untersucht wurde die einmalige Gabe von 25, 50 und 100 mg. ITIL, 1972a, wies mit der Intervallanalyse nach, daß Sulpirid eine ähnliche Pharmako - EEG - Struktur wie Amitryptilin oder Thioridazin besitzt. Dieses Ergebnis resultierte ebenfalls aus einer klinischen Studie an schizophrenen Patienten bei einer Tagesdosis von 100 - 200 mg.

In einer VEP - Studie zeigte BROSTEANU . 1980, daß das VEP-Profil bei 200 mg/die Sulpirid einem Thymoleptikum entspricht, dagegen bei 600 mg/die dem eines Neuroleptikums. Allerdings liegen zu Pharmaka - Untersuchungen mit evozierten Potentialen erst zu wenige Studien vor, um diesem Ergebnis eine große Bedeutung zuzumessen.

4.1.1. Klinische EEG - Ergebnisse mit Amisulprid

Von Amisulprid liegen bereits Ergebnisse erster EEG-Untersuchungen vor. Sie sind noch nicht veröffentlicht und wurden meist im Auftrag der Firma Delagrangé, Paris, durchgeführt. Beim Kaninchen stellte MERCIER, 1984, 197), fest, daß bei 10 mg/kg Amisulprid im EEG ein Tendenz zur Synchronisation sich entwickelt mit einer vermehrten Spindeltätigkeit.

Durch intravenöse und hypothalamische Applikation bei Katzen zeigte BORENSTEIN, 1982, 44), daß Amisulprid im Gegensatz zu Sulpirid und Sultoprid zu keiner Verdrängung im Elektrokortikogramm führte. Sulpirid dämpfte hingegen die Hirntätigkeit, während Sultoprid aktivierend wirkte. Dies steht im Gegensatz zu ihren klinischen Wirkungen, so daß dieses Ergebnis schwer einzuordnen ist.

Bei 10 epileptischen Patienten untersuchte derselbe Autor den Einfluß von 100 mg Amisulprid auf das EEG. In 2 Fällen trat keine Veränderung ein, bei 5 Patienten traten leichte Veränderungen in Form einer Beschleunigung des Grundrhythmus ein. 3 EEGs wurden pathologisch, zweimal entwickelte sich eine paroxysmale Tätigkeit mit steilen Wellen, in einem Fall ein langsames dysrhythmisches EEG. Dies spricht deutlich gegen eine Verwendung bei Epileptikern.

Bei gleichem Design sah DEREUX, 1983, 81), achtmal keine Veränderung des EEG. Einmal beobachtete er eine diffuse Irritation, bei einem weiteren Patienten temporal eine zunehmende theta-Tätigkeit. Daraus schließt dieser Autor, daß Amisulprid als Neuroleptikum bei medikamentös eingestellten Epileptikern verwendet werden kann.

LECRUBIER, 1982, 164), fand bei der Auswertung mehrerer offener Studien gelegentlich eine Besserung des Hirnstrombildes, ebenso weist er aber darauf hin, daß eine paroxysmale Tätigkeit versärkt werden kann. Meist wurden die Veränderungen des EEG nicht systematisch untersucht.

4.1.1.1. Klinische EEGs der 30 Patienten der Doppelblindstudie
Amisulprid versus Perazin

Bei den Patienten dieser Studie wurde zu Anfang der Untersuchung und dann jede Woche ein klinisches EEG (10-20-System, 8-spurig) abgeleitet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 40.

Tabelle 40: Ergebnisse der klinischen EEGs der Studie Amisulprid versus Perazin

a) Perazin

Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Grund- tätigk. (cps)	Tendenz
1	normal	normal	normal	normal	--	9-10	konstant
3	normal	normal	normal	normal	normal	9	konstant
4	normal	normal	normal	normal	--	9-10	Tg. 14 8
6	normal	Normvar. Funkt.lab.	--	--	--	9-10	abfallend
7	Normvar. Funkt.lab.	Normvar.	Normvar.	abnorm	--	9-11	schwanken
9	abnorm	abnorm	abnorm	abnorm	--	9-10	konstant
10	Normvar.	Normvar. Funkt.lab.	Vig.Schw.	Normvar. Vig.Schw. Allg.Ver- änderg.	abnorm Vig.Schw.	8-11	schwanken
13	normal	normal	normal	normal	normal	10-11	konstant
14	normal	normal	--	--	--	9-10	konstant
15	normal	normal	normal	normal	--	9-10	konstant
19	normal	normal	normal			9-10	konstant
20	Normvar. Vig.Schw.	Normvar. Vig.Schw.	abnorm Allg.Ver.	Vig.Schw. Allg.Ver.	Vig.Schw. Normvar.	10-11	rechtsbe- konstant
25	--	normal Funkt.lab.	Vig.Schw.	abnorm	--	8-9	konstant
27	normal	normal	normal	--	--	9	konstant
30	normal Vig.Schw.	normal Vig.Schw.	normal Vig.Schw.	normal Vig.Schw.	--	9-10	konstant

b) Amisulprid

Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Grund- tätig. (cps)	Tendenz
2	normal	normal Vig.Schw.	Normvar. Funkt.lab.	abnorm	--	9-10	konstant
5	normal	normal	normal	normal	--	9-10	konstant
8	Funkt.lab.	normal Vig.Schw.	normal Funkt.lab.	normal Funkt.lab.	normal Vig.Schw.	9-11	schwankend
11	--	normal	normal	normal	normal	11- 9	abnehmend
12	normal	normal	normal	normal	--	9-10	konstant
16	normal	normal	--	--	--	11-12	konstant
17	normal	normal	normal	normal	normal	9-10	konstant
18	normal	normal	--	--	--	8- 9	konstant
21	abnormal SW-Var. V-Wellen	normal SW-Var. Funkt.lab.	normal SW-Var.	normal SW-Var.	normal SW-Var.	9-10	konstant
22	Normvar.	Normvar. Vig.Schw.	Normvar. Vig.Schw.	--	--	8-12	schwankend
23	normal Vig.Schw.	--	--	normal Vig.Schw.	--	9-10	konstant
24	Normvar.	--	Normvar.	--	--	10-12	ansteigend
26	normal	normal	normal	normal	--	10-11	konstant
28	normal Vig.Schw.	normal Vig.Schw.	normal Vig.Schw.	--	--	9-10	konstant
29	normal	normal	--	--		10-11	konstant

In der Perazin-Gruppe verschlechtert sich das EEG in 5 Fällen. In einem Fall entstehen sogar steile Wellen temporal (7) und bilaterale 2-3/sec. Gruppen (25). Eine Tendenz zur Verschiebung der Grundfrequenz zu höheren oder niedrigeren Frequenzen kann nicht ermittelt werden. Nach Absetzen des Medikamentes bleiben die pathologischen Veränderungen bei (7) und (25) bestehen. Gegenüber 4 Patienten der Perazin-Gruppe zeigen nur 3 Patienten der Amisulprid-Gruppe kein normales EEG zu Beginn der Untersuchung. Eine Verschlechterung des Hirnstrombildes findet sich lediglich beim Patienten (2), nämlich 3-5/sec. Serien und bilaterale Störungen. Eine Veränderung der Grundtätigkeit ist nicht zu belegen.

Zusammenfassung:

Die Veränderungen des EEGs sind in der Perazin-Gruppe stärker ausgeprägt. Paroxysmale Tätigkeit mit Hinweis auf eine Senkung der Krampfschwelle konnte nur in einem Fall ermittelt werden.

4.1.2. Problematik der Pharmao-EEG-Untersuchung

Seit 15 Jahren versuchen verschiedene Forschungsgruppen mit unterschiedlicher Methodik den Einfluß von Pharmaka mit potentieller Wirkung auf das ZNS zu untersuchen. Während zunächst semiquantitative Methoden (FINK, 1969, 95) benutzt wurden, die noch auf teilweise visueller Auswertung beruhten, gelang es durch Einsatz moderner Computertechnik die Analyse der EEGs weitgehend vom subjektiven Einfluß des Untersuchers zu befreien. Andererseits verleitet die Verwendung aufwendiger Verfahren, die gerade auf diesem Gebiet noch weit von einer Standardisierung entfernt sind, zu vielleicht nicht gerechtfertigten Schlüssen.

Das Schwergewicht der Forschung lag bei der Untersuchung der Wirksamkeit eines Pharmakons auf das EEG nach einmaliger, meist oraler Gabe bei gesunden Versuchspersonen. Entsprechend den gewonnenen Ergebnissen versuchte man die Substanz einer bestimmten Wirkstoffgruppe zuzuordnen. Dies war zunächst nur durch Vergleich mit bisher bekannten Pharmako-EEG-Profilen möglich, indem der Untersucher aus den bekannten Profilen subjektiv das ähnlichste herausuchte. Eine Zusammenfassung dieser qualitativen Ergebnisse zeigt Abbildung 21.

Abb.: 21 Wirkung psychotroper Substanzen auf das Ruhe-EEG

The Effect of Psychotropic Drugs on the Waking EEG					
Column	1	2	3	4	5
Drug Class	slow waves	alpha-waves	slow beta-waves (13-20 Hz)	fast beta-waves (20 Hz)	synchronization
Psycho stimulants amphetamine type	↓	↑	∅-↑	↓-∅	↑
Anxiolytics	∅-↑	↓	↑	∅-↑	↓
Neuroleptics	↑	↑-↓	↓	↓	↑
Antidepressants	↑	↓	∅	↑	↓
Psychostimulants LSD type	↓	↓-∅	↑	↑	↓
uncharacteristic increase ↑ decrease ↓	∅				WMH 1966
Objective EEG-classification of psychotropics · 253					

HERRMANN, 1982, 123, gelang es, diesen Prozeß zu automatisieren und mit beachtlicher Präzision 20 Pharmaka aus 4 Wirkstoffgruppen anhand ihrer Pharmako-EEG-Profile zu identifizieren.

Weitere heute gängige Methoden sind Studien zur Amplitudenverteilung, Korrelations- und Spektralanalyse, Intervallanalyse, Periodenanalyse, Amplitudenintegration, Vektor-Iteration (Übersicht s. DUMERMUTH, 1974, 86).

Während die Transformation der üblichen EEG-Spur in sogenannte Powerspektren durch fast-Fourier-Transformation sich als Standardmethode durchgesetzt hat, liegt noch weitgehende Uneinheitlichkeit bei der statistischen Weiterverarbeitung vor. Das umfangreiche statistische Material muß durch sinnvolle Reduktion verringert werden, ohne dabei wichtige Informationen auszulassen.

4.1.3. Fragestellung

In dieser Studie wird versucht, ein Pharmako-EEG-Profil von Amisulprid zu erstellen. Amisulprid (DAN 2163) ist ein Psychopharmakon aus der Gruppe der substituierten Benzamide mit potentiell neuroleptischer und antidepressiver Wirkung, abhängig von der verabreichten Dosis.

An der Nervenlinik der Universität München wurde bereits 1980 eine Doppelblindstudie mit DAN 2163 vs. Haloperidol durchgeführt, wobei die neuroletische Wirkung beider Substanzen als gleichwertig eingestuft wurden (HIPPIUS, 1981,124).

Das EEG wurde an den Tagen 0, 7, 21 abgeleitet. Da nur von 5 DAN 2163-Patienten vollständige Pharmako-EEG-Profile ermittelt werden konnten, war keine quantitative Auswertung möglich. Semiquantitativ konnte folgendes Profil für Amisulprid erstellt werden:

o - $\searrow$ o - $\nearrow$	π - o	zentral
o - $\searrow$ o - $\nearrow$	α o - $\searrow$	okzipital (HIPPIUS, 1983, 125).
δ	θ	β

Damit ähnelte es den von Neuroleptika bekannten Profilen.

Von Dezember 1982 bis November 1983 wurde eine weitere Doppelblindstudie im Vergleich zu Perazin (Taxilan^(R)) durchgeführt.

Daran anschließend nahmen 11 freiwillige Versuchspersonen an einer Pharmako-EEG-Studie teil, bei der die Powerspektren nach einmaliger oraler Dosis von 200 mg DAN 2163 aufgezeichnet wurden. Auch dieser Teil der Untersuchung wurde doppelblind mit einem Crossover-Design durchgeführt. Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Gelingt es ein spezifisches Wirkprofil von DAN 2163 nach einmaliger oraler Einnahme von 200 mg zu erstellen?
- Vergleich dieses Profils mit den Profilen, die aus der parallel laufenden klinischen Studie mit derselben Methodik gewonnen wird?
- Können Pharmako-EEG-Studien klinische Studien vereinfachen oder ersetzen?

4.2. Material und Methodik

4.2.1. Auswahl der Probanden

Von allen 30 an der Doppelblindstudie teilnehmenden Patienten wurde an den Untersuchungstagen 0, 7, 14, 21, 28 ein EEG mit standardisierter klinischer Methodik (10-20-System) und am selben Tag eine zentrale (C4 - A2) und eine okzipitale Spur (O2 - A2) abgeleitet und deren Powerspektrum ermittelt. In der DAN 2163 Gruppe befanden sich 15 Patienten, in der Taxilan-Gruppe 15 Patienten.

Tabelle 41: Vergleich auf Homogenität in beiden Gruppen

	männl.	weibl.	Diagnose	Alter (Jahre)	Tages- dosis	Untersu- chungsdauer
DAN 2163	5	3	295.0 295.1 295.1 295.2 295.3 295.7 295.7 295.7	29.1	520 mg	20 Tage
Taxilan	5	6	295.1 295.3 295.3 295.3 295.3 295.7 295.7 295.7 295.7	36.0	490 mg	24 Tage

In der Taxilan-Gruppe konnten bei 11 Patienten ausreichend vollständige Ergebnisse ermittelt werden, in der DAN 2163-Gruppe lediglich bei 8 Patienten. Pathologische EEGs waren kein Ausschlußkriterium. An der Zusatzuntersuchung nahmen elf freiwillige Versuchspersonen teil. Ein Proband mußte wegen technischer Mängel bei Aufzeichnung seines EEGs ausgeschieden werden. Bei den Versuchspersonen wurde zunächst ein klinisches EEG geschrieben, das keine pathologischen Veränderungen zeigen durfte. Außerdem wurde eine vorherrschende regelmäßige alpha-Tätigkeit verlangt. Alle 10 Versuchspersonen waren männlich, das Durchschnittsalter betrug 25.5 Jahre, die Größe lag durchschnittlich bei 1.74 m, bei einem Gewicht von 70,5 kg. Die Probanden erklärten ihr Einverständnis mit der Untersuchung nach Aufklärung nach den Erlässen des KMS Nr. V 101 863 und IA 8-5/ 112 614 und verpflichteten sich, an den Untersuchungstagen auf andere Medikamente, Nikotin und Koffein zu verzichten. Sie wurden vorher anamnestisch und körperlich untersucht und erhielten ein Probandengeld.

4.2.2. Ablauf der Untersuchung

In der Patientengruppe wurde eine EEG-Ableitung von 3 x 5 Minuten liegend unter Ruhebedingungen gemacht. Die Augen waren geschlossen. Der Untersucher kontrolliert an einem Monitor das EEG und versucht durch akustische Stimulation ein gleichmäßiges Vigilanzniveau aufrechtzuerhalten. Zwischen den Fünfminutenperioden öffnet der Proband für jeweils eine Minute die Augen und redet mit dem Untersucher.

Abgeleitet wurde mit Ag/AgCl Elektroden bipolar in zwei Spuren; zentral rechts C4 zur Mastoidelektrode A2 und okzipital rechts O2 zur Mastoidelektrode A2. Der Widerstand mußte unter 10 kOhm liegen. Den meisten Patienten fiel es vor allem an den Untersuchungstagen 0 und 7 schwer, die Ruhebedingungen einzuhalten. Sie waren unzureichend entspannt und bewegten sich häufig. Weitere Patienten waren mit Psychopharmaka vorbehandelt, so daß eine Auswertung nicht sinnvoll erschien. Nur bei 11 Patienten (3 DAN 2163, 8 Taxilan) konnten bis zum Tag 28 vollständige EEG-Ergebnisse gesammelt werden. Die anderen Patienten wurden entweder vorzeitig aus dem Programm genommen, falls der klinische Verlauf es erforderte, oder die EEGs erhielten an den ersten Untersuchungstagen

zu viele Artefakte, um verwendet zu werden. Die EEGs folgender Patienten wurden schließlich in die Studie einbezogen:

Tabelle 42: Patientendaten und Untersuchungstage

DAN 2163

⁺ Lfd. Nr.	Initi- alen	ml.	wbl.	Unters.- tage	Lfd. Nr.	Initi- alen	ml.	wbl.	Unters.- tage
5	D.J.	m		O,7,14	1	L.H.		w	O,7, 21
8	S.S.		w	O,7,14,21,28	3	K.K.	m		O,7,14,21,28
12	S.E.	m		O,7,14,21	4	K.T.		w	O,7,14,21,28
16	R.W.		w	O,7	6	M.G.		w	O,7
17	K.S.	m		O,7, 21,28	10	G.C.		w	O,7, 28
21	F.C.	m		O,7,14,21,28	13	W.A.		w	O,7,14,21,28
23	K.K.	m		O,7,14,21	15	G.J.	m		O,7, 21,28
28	S.G.		w	O,7,14	18	R.R.	m		O,7,14,21
					20	K.J.	m		O,7,14,21,28
					25	L.K.		w	O,7,14,21,28
					30	M.H.	m		O,7,14,21

⁺ Die laufende Nummer entspricht denen der klinischen Doppelblindstudie

Die Ableitung in der Probandengruppe erfolgte nach einem festgelegten Zeitplan. Wie bei den Patienten wurde nachmittags abgeleitet.

<u>Untersuchungsdesign:</u>	14.45 h Anlegen der Elektroden
	14.50 h Ableitung des Ausgangs-EEG
	15.00 h Einnahme der 200 mg DAN 2163 oder Placebo
	16.00 h Ableitung nach 1 h
	17.00 h Ableitung nach 2 h
	20.00 h Ableitung nach 5 h

Fünf Versuchspersonen erhielten am 1. Untersuchungstag 200 mg DAN 2163 und am 2. Untersuchungstag Placebo. Die anderen fünf Probanden nahmen zuerst Placebo ein. Zwischen den zwei Untersuchungstagen lagen immer

zwei freie Tage. Bei dieser Untersuchung wurden nur 2 x 5 Minuten abgeleitet mit einer Minute Pause dazwischen. Vor und nach der Untersuchung füllten die Versuchspersonen die Befindlichkeitsskalen Bf - S bzw. Bf - S' nach von Zerssen, 1970, 62), aus, die jeweils 28 Items zur augenblicklichen psychischen Verfassung enthalten. Die Items bestehen aus Paaren von Eigenschaftswörtern, von denen der Proband jeweils eines auswählt. Nach beiden Untersuchungstagen wurden alle Versuchspersonen aufgefordert, ihre eigenen Empfindungen kurz zu beschreiben und den von ihnen als Verumtag empfundenen Tag zu benennen.

4.2.3. Hardware und Software der eingesetzten Computertechnik

In beiden Untersuchungen wird das EEG mit zwei Spuren des Physiopolygraphen Varioscript V 822 von Schwarzer auf normales EEG-Papier aufgezeichnet. Gleichzeitig laufen die Spuren on-line über einen Monitor und werden nach Verstärkung durch den EEP 402/Simson-Weel auf Magnetband Ampex 2200 gespeichert. Das Magnetband wird off-line auf den Bio-Signalprozessor BIO 16/AEG-Telefunken überspielt, der den TI Rechner Silent 700 mit den HI Koordinatenschreiber Omnigraphic verbindet. Gerechnet wird mit ESAP (EEG-Spektralanalyse Programm), dem eine Fourieranalyse zugrunde liegt. Dieses Programm wertet aus einer Fünfminutenperiode 50 verschiedene Segmente aus zu einer Gesamtanalysezeit von 200 sec. Der Untersucher wählt diese Segmente aus und kann damit Artefakte ausschließen. Es erwies sich als günstig, bis zu 100 sec. zusätzliches Material zur Verfügung zu haben. Grobe Artefakte werden vom ESAP automatisch ausgeschlossen.

Von jeder Fünfminutenperiode erhält man ein Powerspektrum-Diagramm und einen Ausdruck mit 26 Parametern, die das EEG beschreiben. Aus dem Gesamtspektrum werden Frequenzen $< 0,5$ Hz und > 32 Hz herausgefiltert, die Auflösung beträgt 0,25 Hz. Das Spektrum wird in die vier klassischen Frequenzbereiche eingeteilt;

0,5-3,5 Hz; 3,5-7,5 Hz; 7,5-12,5 Hz; 12,5-32 Hz.

Für jeden Bereich erhält man die beschreibenden Größen: absolute Power, relative Power und dominierende Frequenz. Die beiden ersten Parameter sind stetig, aber nicht normal verteilt. Die dominierende Frequenz wird in nicht stetigen Werten angegeben. Die Power eines EEGs ist die vom Computer errechnete Größe zur Beschreibung des EEG; sie korreliert mit dem Quadrate der Amplitude, und auch die Frequenz geht in den Wert mit ein. Die Einheit beträgt $\mu V^2/s$.

4.2.4. Auswertungsstrategie

Es wurden alle aufgezeichneten EEGs ausgewertet und dann mit Hilfe des beim Aufzeichnen angelegten Protokolls und dem Verlauf auf dem Monitor die brauchbaren Abschnitte ausgewählt. Die Parameter der 3 bzw. 2 Fünfminutenperioden wurden gemittelt. Von den 3 Power-spektrumzeichnungen wurde diejenige ausgewählt, die zwischen den anderen zu stehen schien in der Ausprägung der Gipfel. In 83,6% wurde die zweite, in 7,6% die erste und in 8,8% die dritte Periode gewählt. Diese Auswahl ist subjektiv, aber nicht zu vermeiden, da man die Zeichnungen nicht mitteln kann.

a) Qualitative Auswertung

Die Powerspektren eines Probanden werden von allen Untersuchungszeitpunkten in ein Diagramm gezeichnet. Daraus wird für jeden Bereich die Veränderung der Powerwerte über den Gesamtzeitraum mit den folgenden Signalen gekennzeichnet:

Schlüssel zur qualitativen Auswertung des Pharmako-EEGs

- | | | | |
|-----|---|---|--|
| | ↗ | · | deutlicher Anstieg der Powerwerte im Frequenzbereich |
| o - | ↗ | | geringer Anstieg der Powerwerte im Frequenzbereich |
| | o | | unverändert |
| o - | ↘ | | geringer Abfall der Powerwerte im Frequenzbereich |
| | ↘ | | deutlicher Abfall der Powerwerte im Frequenzbereich |

Dieses Verfahren entspricht dem in der ersten Doppelblindstudie verwandten.

Über alle Probanden einer Gruppe werden diese Zeichen gemittelt, indem ihnen ein Zahlenwert von 1 bis 5 zugeordnet wird, und der Mittelwert gebildet wird.

Diese Powerspektren werden einzeln von jeder Person beschrieben und dabei in Korrelation gestellt zu den klinischen EEGs, die ebenfalls von jedem Teilnehmer zu jedem Untersuchungszeitpunkt aufgezeichnet waren. Dabei berücksichtigt werden Faktoren, wie zusätzliche Medikation, psychische Befindlichkeit der Versuchspersonen, sowie etwaige Tendenzen, die im Gesamtscore nicht genügend zum Ausdruck kommen. Die Einzelauswertung ist sehr wichtig, denn sie berücksichtigt die gerade in der Patientengruppe sehr stark schwankenden und individuell gestalteten Powerspektren, die bei einer bloßen Mitteilung vernachlässigt werden müßten. Außerdem muß der Einfluß unterschiedlicher Dosierung mitberücksichtigt werden.

b) Quantitative Auswertung

Die Parameter relative Power und absolute Power werden in jedem Frequenzbereich für alle Probanden einer Gruppe gemittelt und die Standardabweichung berechnet. Für die dominanten Frequenzen ist die Standardabweichung nicht sinnvoll, es wurden nur arithmetische Mittelwerte berechnet. Unberücksichtigt bleiben Ergebnisse von GRASSER, 1982, 105), die zeigten, daß durch Transformation $f: x \rightarrow \log(x/1-x)$ für die relative Power und $f: x \rightarrow \log x$ für die absoluten Werte, die Parameter einer Normalverteilung ausreichend angenähert werden können.

Die Ergebnisse werden in Graphiken dargestellt. Von den Versuchspersonen der DAN 2163 vs. Placebo-Studie wird bei jedem Teilnehmer die Differenz der Powerterte zwischen DAN 2163 und Placebo gebildet. Da alle Parameter nicht normal verteilt sind, mußte ein parameterfreies statistisches Verfahren gewählt werden (ABT, 1979 und 1982, 3,4). Der Friedman-Test, eine zweifache Varianzanalyse mit Rangzahlen für k-verbundene Stichproben erschien geeignet (WEBER, 1972, 287). In der Patientenstudie wurde in der DAN 2163-Gruppe mit 5 Patienten von Tag 0 bis 21 und mit 6 Patienten von Tag 0 bis 14 gerechnet. In der Perazin-Gruppe, wo die Ergebnisse lückenloser vorlagen, wurde mit 6 Patienten von Tag 0 bis 28 und mit 9 Patienten von Tag 0 bis 21 gerechnet.

Bei der Zusatzuntersuchung wurde jeweils der Koeffizient für die Zeitspanne 0 bis 2 h und 0 bis 5 h errechnet, denn bei etwa der Hälfte der Versuchspersonen schlägt die Tendenz der Powerwerte nach 2 h um, um sich zur 5. Stunde den Ausgangswerten wieder zu nähern. Auch die Differenzen zwischen DAN 2163 und Placebo wurden mit dem Friedman-Test bewertet, um die eigentliche Wirkung von DAN 2163 zu ermitteln.

4.3. Ergebnisse

4.3.1. Einzelauswertung der Powerspektren aus den Diagrammen

4.3.1.1. Patientenstudie (Abb. 23 und 24)

Patient 1: L.H. weiblich Perazin

Ableitung: Tag 0, 7, 21

zentral	okzipital
o o -7 y o	o o -7 o y

Profil:

Durch einen technischen Fehler erfolgte keine Auswertung an Tag 14. An Tag 28 ist die Patientin schon auf Fluanxol umgestellt. Das klinische EEG zeigt an allen Untersuchungstagen ein regelmäßiges, symmetrisches alpha EEG, das in Frequenz und Amplitude unverändert bleibt. An Tag 7 finden sich unterlagert zeitweilig 5 - 7/s Gruppen. Nach Abschluß der Untersuchungen treten unter anderer Medikation K-Komplexe, V-Wellen und Schlafspindeln auf. Die Powerspektren sind fast deckungsgleich, lediglich zentral findet sich eine leichte Abnahme im alpha Bereich. Da der alpha Gipfel am Tag 0 sehr breit ist, ergibt sich scheinbar eine Erhöhung der beta Power gegenüber anderen Versuchstagen.

Beurteilung: Der Einfluß auf das EEG ist sehr gering.

Patient 3: K.K. männlich Perazin

Ableitung: Tag 0, 7, 14, 21, 28

zentral	okzipital
o -y o y - o	o -7 o y - o

Profil:

An Tag 7 wurde wegen extrapyramidaler Nebenwirkungen Akineton retard gegeben, an Tag 27 5 mg Valium, was die Gültigkeit der Werte an Tag 7 und 28 einschränkt. Im klinischen EEG ergibt sich an allen Untersuchungstagen ein normaler Verlauf, an Tag 14 und 21 ist es nur wenig moduliert. Langsamere Wellen von 4-7 Hz sind okzipital zeitweise unterlagert. Auch bei diesem Patienten zeigen sich nur geringfügige Unterschiede im Powerspektrum. Zentral und okzipital nimmt der stets deutlich ausgeprägte alpha-Peak etwas ab, was vor allem durch das

ganz reine alpha-EEG an Tag 0 bedingt ist. Zentral nimmt delta etwas ab, okzipital gering zu. Beta und theta sind nahezu identisch an allen Untersuchungstagen.

Beurteilung: Wie beim vorhergehenden Patienten zeigen sich bei gutem alpha-EEG unter Medikation nur wenige Veränderungen.

Patient 4: K.T. weiblich Perazin

Ableitung: Tag 0, 7, 14, 21, 28

zentral					okzipital				
0	-	0	-	0	0	-	0	-	0

Profil:

Die Werte an Tag 0 zeigen keine Ausgangswerte, da die Patientin bereits an den Tagen -2 und -1 300 mg Perazin erhielt. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes erhielt die Patientin zur Nacht 0,5 g Chloralduurat, was aber bei der Ableitung um 17.00 Uhr keine Rolle mehr spielen sollte.

Das klinische EEG ist an allen Untersuchungstagen unverändert. Es läßt sich lediglich eine Verlangsamung der dominierenden Frequenz von 10/s auf 8-9/s feststellen. Unter Weiterbehandlung mit Perazin treten in der 6. Woche unregelmäßige EEGs mit unterlagerten, langsamen Wellen auf, im Sinne einer Normvariante mit Funktionslabilität.

Das Powerspektrum zeigt identische Ergebnisse. An allen Tagen erhält man ein deutliches alpha-EEG-Profil. Die Gipfelverschiebung des alpha-Peaks ist deutlich. Okzipital nehmen die Powerwerte im theta-Bereich und beta-Bereich zu; an Tag 14 ergibt sich bei etwa 17,5 Hz ein deutlicher Gipfel im beta-Bereich. Die delta-Werte nehmen zentral und okzipital ab.

Beurteilung: Insgesamt kaum Veränderungen, den ersten beiden EEGs recht ähnlich.

Patient 6: M.G. weiblich Perazin
 Ableitung: Tag 0, 7

zentral	okzipital
0 7 7 0 - 7	0 7 7 0

Profil:

Die Patientin erhielt ständig einen beta-Blocker. Das klinische EEG zeigt die hohen Amplituden eines alpha-EEGs mit überlagernden 20-25/s Wellen; dies entspricht einer Normvariante.

Die Spektren weisen sehr breite Gipfel auf, zentral ergibt sich an Tag 0 eine Zweigipfligkeit. Die Standardfrequenz-Einteilung wird diesem Spektrum nicht gerecht. An Tag 7 sind bis auf delta und beta zentral alle Poweranteile erhöht.

Beurteilung: Die Veränderungen entsprechen denen eines Neuroleptikums allerdings liegen nur zwei Beobachtungszeitpunkte vor.

Patient 10: G.C. weiblich Perazin
 Ableitung: Tag 0, 7, 28

zentral	okzipital
0 - 7 0 7 0	0 - 7 0 - 7 7 0 - 7

Profil:

An Tag 14 und 21 verweigerte die Patientin die Ableitung. Drei Tage vor Programmbeginn erhielt die Patientin noch Haldol und Neurocil in mittlerer Dosis. An Tag 0 und 7 kommen technische Störungen dazu, deshalb nur eingeschränkte Aussagen möglich. Im klinischen EEG wird an Tag 0 ein spärliches, unregelmäßiges mit 6-7/s und 15-25/s überlagertes EEG im Sinne einer Normvariante diagnostiziert. Dies gilt auch für die Tage 7, 14 und 21. An Tag 28 ergibt sich ein abnormes EEG mit leichten Allgemeinveränderungen, vor allem mit hinten dominierenden 4-6/s Gruppen. Das Powerspektrum zeigt an Tag 0 eine normale Verteilung mit der Auffälligkeit eines alpha-Peaks bei 7 Hz, am Tag 28 ist dieser Peak vollständig aufgehoben, dafür findet sich ein neuer Schwerpunkt im schnellen delta-Bereich. Auch die beta-Power hat abgenommen. Hier besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen klinischem EEG und quantitativer Auswertung.

Beurteilung: Entstehung eines abnormen EEGs unter Medikamenteneinnahme; würde einen Abbruch gerechtfertigen.

Patient 13: W.A. weiblich Perazin

Ableitung	Tag 0, 7, 14, 21, 28	zentral	okzipital
		o - ↗ ↗ ↗ o - ↘	o - ↗ ↗ ↗ o

Profil:

An den Tagen 0 und 7 erhielt die Patientin Chloralduurat, bei der Ableitung war sie unruhig und angespannt. An allen Untersuchungstagen ergibt das klinische EEG eine normale Struktur. Nach Hyperventilation treten Vigilanzschwankungen auf. Die Grundtätigkeit ist an Tag 21 um 1/s langsamer als an den Tagen 7, 14, 28. An den Tagen 7, 21, 28 finden sich unterlagerte Wellen im delta- und theta-Bereich, zumindest hinten. An Tag 14 war das EEG asymmetrisch mit höherer Amplitude rechts.

Die Powerspektrumanalyse zeigt ein Profil mit einem okzipital deutlich höherem Wert als zentral. In beiden Spuren nehmen die alpha-Werte deutlich zu. Die dominierende Frequenz nimmt deutlich von Tag 0 auf 7 ab, um dann langsam wieder anzusteigen. Die Power in theta und alpha nimmt kontinuierlich zu, in delta ist die Tendenz ebenfalls ansteigend, abgesehen vom hohen Ausgangswert, der aber durch Artefakte bedingt sein kann. Die beta-Tätigkeit geht zurück.

Beurteilung: Die Powerspektrumanalyse zeigt Veränderungen, die typisch für ein mittelstarkes Neuroleptikum sind.

Patient 15: G.J. männlich Perazin

Ableitung	Tag 0, 7, 21, 28	zentral	okzipital
		o - ↗ o - ↗ ↗ o - ↗	o - ↗ ↗ ↘ o

Profil:

An Tag 7 war der Patient ängstlich, an den übrigen Tagen jeweils leicht angespannt. Das Standard-EEG zeigt an allen Tagen ein

alpha-EEG mit hohen Amplituden bis $60 \mu V$. Nur nach Hyperventilation treten geringe Vigilanzschwankungen auf.

Die Powerspektrumanalyse zeigt eher okzipital als zentral eine Zweigipfligkeit mit frequenzkonstanten Gipfeln bei 8 und 9,5 Hz. In beiden Spektren fällt auf, daß sich zentral die alpha-Werte von Tag 0 auf 28 deutlich vermehren, während sie okzipital abnehmen, ein Indiz dafür, daß man stets mehrere Ableitungen berücksichtigen sollte. Die Poweranteile in delta, theta und beta nehmen von Tag 0 auf 7 zu, fallen dann aber geringfügig wieder ab. Hier zeigt sich, daß die EEG-Veränderungen schon sehr früh eintreten können.

Beurteilung: Keinem bisherigen Patienten vergleichbare Powerwerte.

Patient 19: R.R. männlich Perazin

Ableitung: Tag 0, 14, 21

zentral	okzipital
---------	-----------

o - $\searrow$ o - $\nearrow$ $\nearrow$ $\nearrow$	o - $\nearrow$ o $\searrow$ $\nearrow$
---	--

Profil:

Einwandfreie Aufnahme bis auf geringe Störungen an Tag 0. Im klinischen EEG wird an allen Tagen ein normales EEG befundet.

Rechts ist die Amplitude höher; die Frequenz nimmt von 10 Hz auf 8 - 9 Hz ab, später unter anderer Medikation finden sich unterlagerte 6 - 7/s Wellen. In der zentralen Ableitung nimmt die alpha-Tätigkeit zu, der Peak verschiebt sich deutlich zu langsameren Frequenzen um ca. 2 Hz. Auffallend ist in beiden Spuren die ungewöhnlich hohe beta-Aktivität, die unter der Medikation noch zunimmt. Theta und delta nehmen zentral ab, okzipital leicht zu. Okzipital verringert sich die alpha-Tätigkeit geringfügig.

Beurteilung: Wie bei Patient 15 sind okzipitale und zentrale Ableitungen nicht identisch, das Profil ähnelt dem von Patient 3.

6-7/s Wellen hinten. Es wird ein abnormes EEG mit flüchtigen bilateralen Störungen befundet. Unter Medikation nehmen die Veränderungen eindeutig zu.

Die Veränderungen im Powerspektrum sind recht deutlich, wobei zentral und okzipital die Spuren nahezu identisch sind. In delta und theta nehmen die Powerwerte deutlich zu; im alpha-Bereich findet sich jeweils ein breiter Peak, wobei die dominierende Frequenz unsystematisch schwankt. Die Power nimmt von Tag 7 bis 28 stetig zu, nur der Ausgangswert läßt sich in diese Reihe nicht einordnen.

Beurteilung: Trotz des abnormen EEGs kann man aus den Veränderungen der Powerspektren schließen, daß ein Neuroleptikum eingenommen wurde. Vom Typ ist es den Patienten 13 und 15 ähnlich.

Patient 30: M.H. männlich Perazin

Ableitung:	Tag 0, 7, 14, 21	zentral	okzipital
		0 - 11 0 11 0 - 11	0 - 11 0 - 11 0 0 - 11

Profil:

Die Werte an Tag 0 sind nur bedingt zu gebrauchen, da am Tag vor Prüfbeginn 200 mg Thioridazin verabreicht wurden. Die klinischen Ableitungen zeigen ein regelmäßiges alpha-EEG mit Vigilanzschwankungen nach Hyperventilation. Frequenz und Amplitude bleiben nahezu unverändert. Das Powerspektrum weist zentral an Tag 7 und 14 einen deutlichen Gipfel auf, der okzipital an allen Tagen nachzuweisen ist. Läßt man Tag 0 außer Betracht, so ergibt sich eine zentral deutliche und okzipital geringe Abnahme der Power in alpha. Die delta und beta-Power nehmen ebenfalls ab. Der dominante alpha-Gipfel wird langsamer um 1,1 Hz.

Beurteilung: Das Profil läßt sich nicht einordnen.

Patient 5: D.J. männlich DAN 2163

Ableitung:	Tag 0, 7, 14	zentral	okzipital
		0 - 11 0 - 11 11	0 - 11 0 - 11 0 0 - 11

Profil:

Am Tag -2 erhielt der Patient noch Haldol und Valium. Am Tag 14 sind ganz geringe EKG-Muster dem EEG überlagert. Der Patient ist unruhig

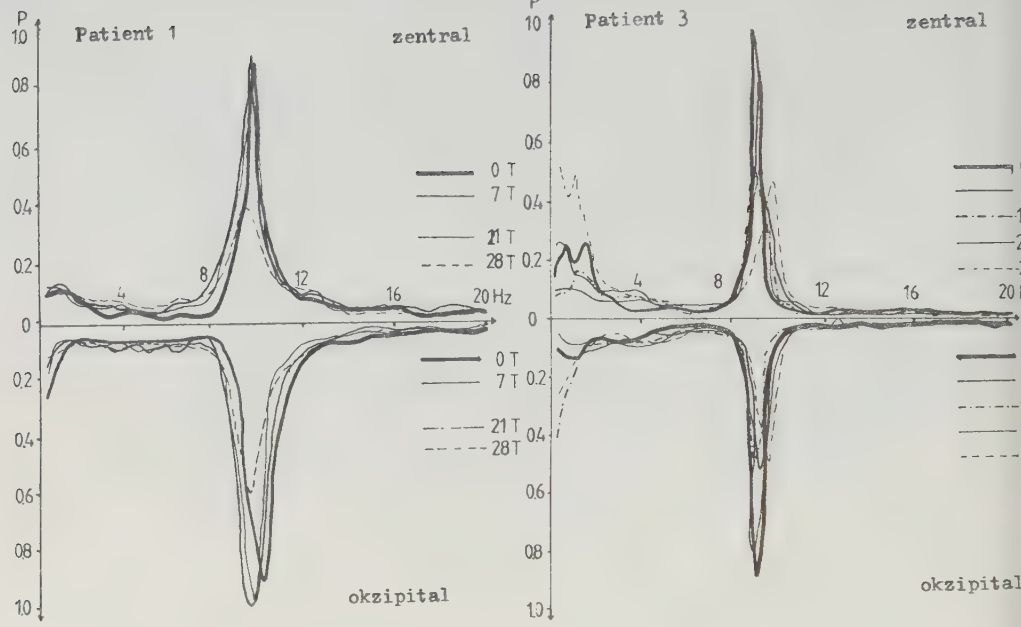
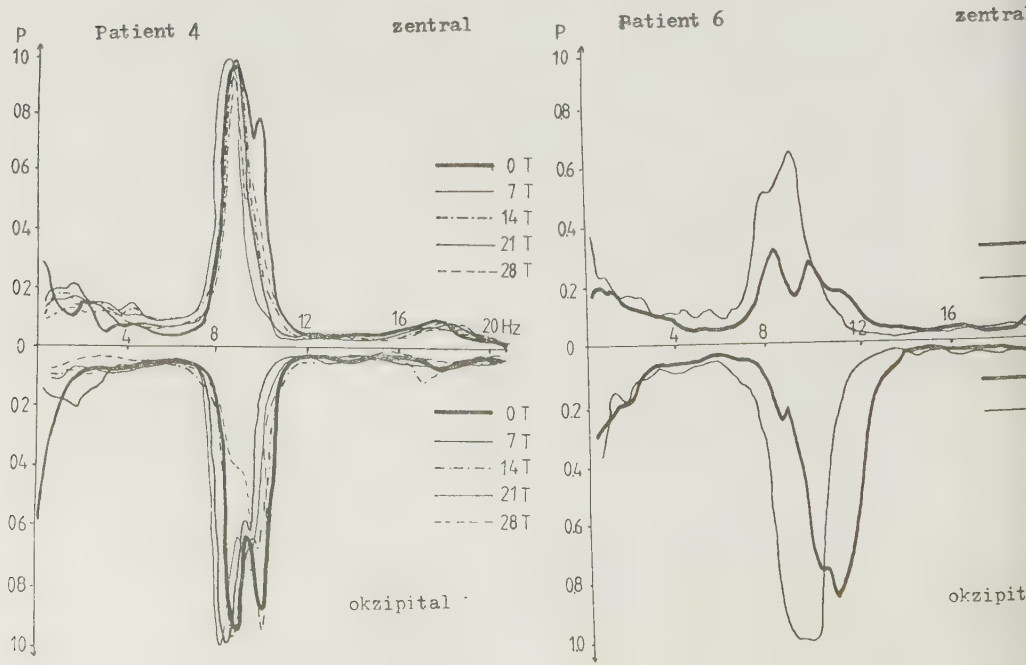


Abb.24: Powerspektren der Taxilan Patienten - I-



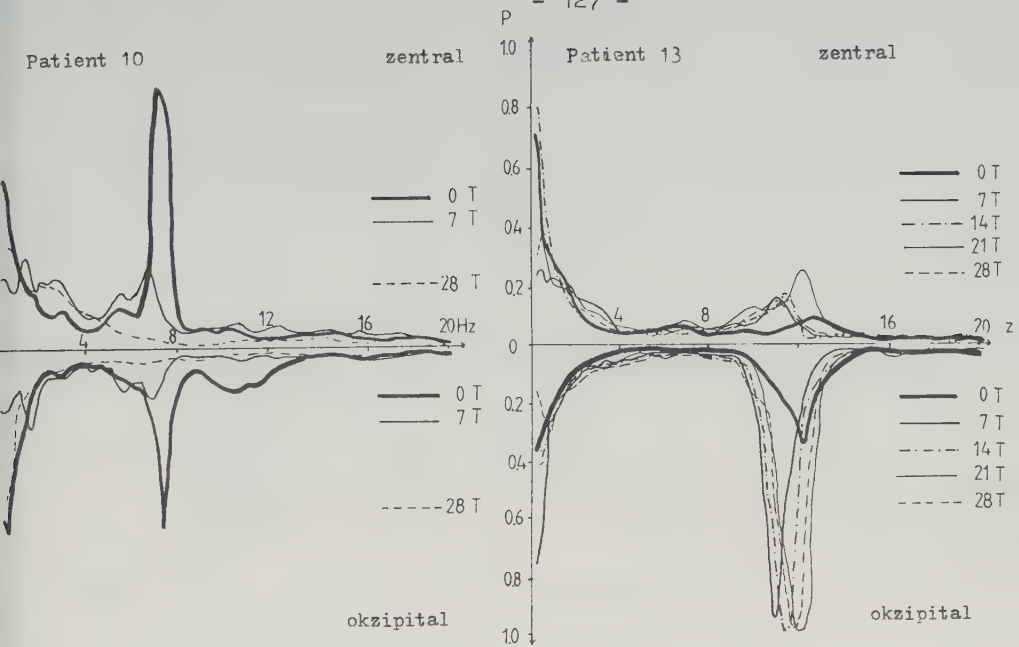
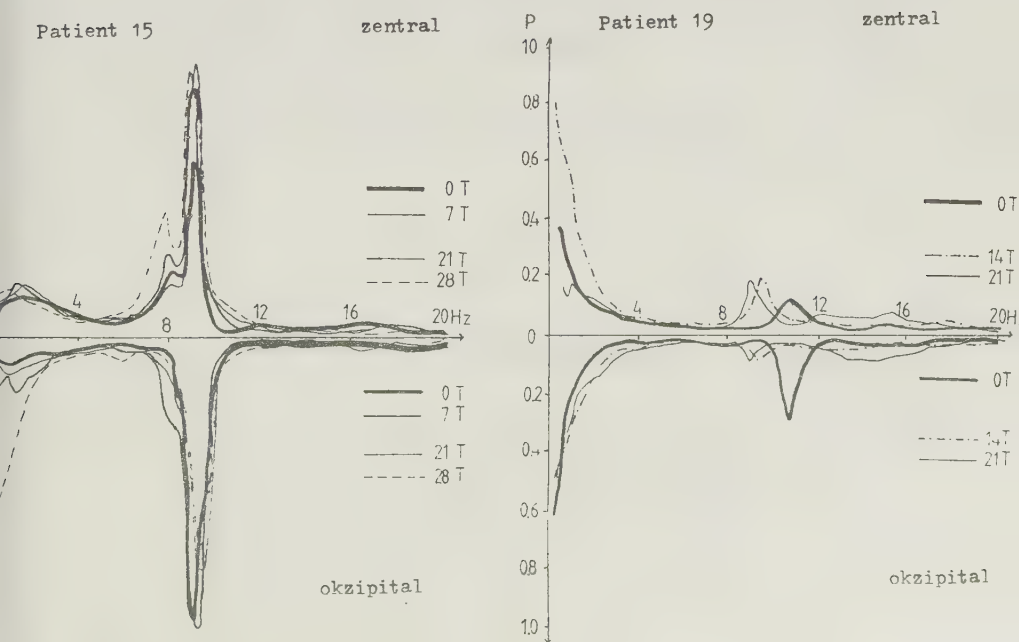


Abb.24: Powerspektren der Taxilan - Patienten -II-



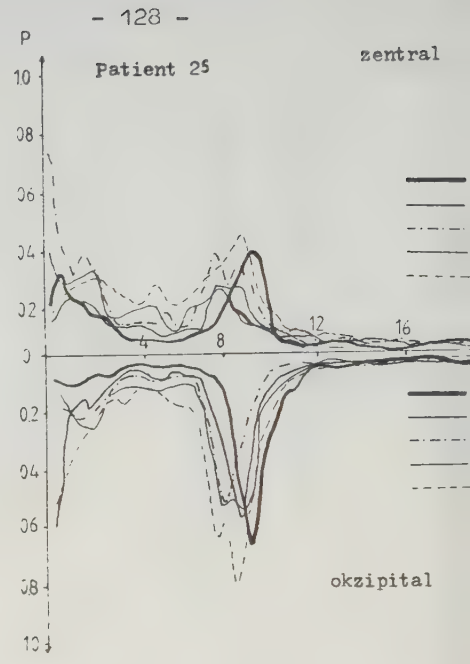
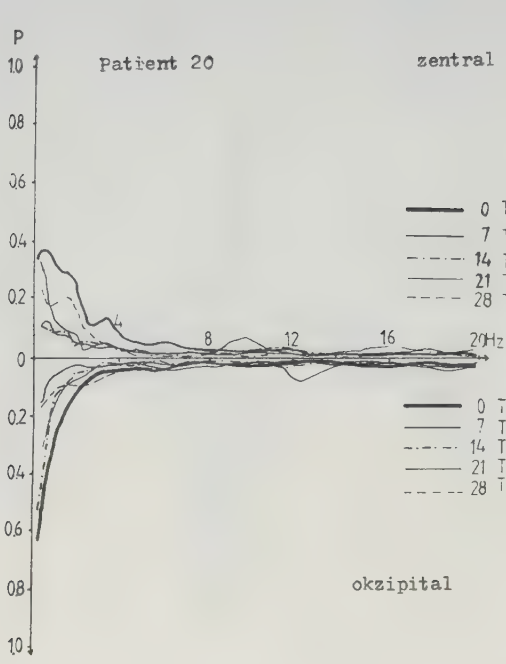
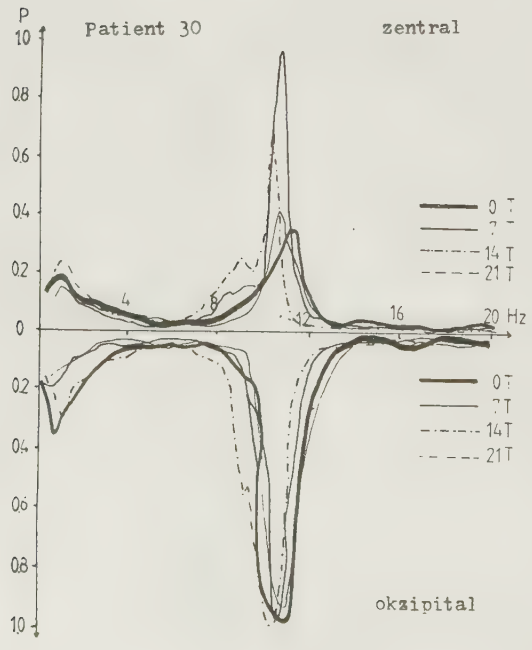


Abb.24: Powerspektren der Taxilan Patienten -III-



und schwitzt. Das klinische EEG ist normal an allen Untersuchungstagen. Die Powerspektren zeigen ein alpha-Typ EEG, wobei die Ausprägung des alpha von Tag 7 auf 14 zunimmt. Tag 0 muß wegen des Haldols wohl ausgeschlossen werden. Zentral und okzipital nimmt delta etwas zu, wohingegen theta abnimmt.

Beurteilung: Wegen des umstrittenen Ausgangswertes nur schwer einzuordnende Powerspektren.

Patient 8: S.S. weiblich DAN 2163

Ableitung: Tag 0, 7, 14, 21, 28

zentral	okzipital
0 - √ 0 - 7 7 0 - 7	0 0 - 7 7 0 - 7

Profil:

Die Ableitungen sind einwandfrei bis auf geringe technische Störungen an Tag 14. Klinisch findet sich in allen Untersuchungstagen ein normales EEG mit Funktionslabilität und Vigilanzschwankungen, einzelne 5-6/s Serien okzipital. Grundtätigkeit und Amplitude unverändert. Die Powerspektren zeigen typische alpha-EEG mit okzipital höheren Powerwerten. Okzipital und zentral nimmt die alpha-Power gleichmäßig zu bis Tag 14 und fällt dann wieder ab. Die theta-Werte nehmen etwas zu. Im beta-Bereich ergibt sich ein konstanter Gipfel bei 17-18/s, auch hier nimmt die Power von Tag 7 an zu.

Beurteilung: Hier findet sich das für DAN 2163 typische Powerspektrumprofil.

Patient 12: S.E. männlich DAN 2163

Ableitung: Tag 0, 7, 14, 21

zentral	okzipital
0 - √ 0 - 7 0 - 7 0	0 - √ 0 - √ 0 - 7 0

Profil:

Die Werte an Tag 0 sind nur beschränkt zu verwerten, da am Tag -3 Fluanxol und Taxilan gegeben wurden. An Tag 7 war der Patient unruhig und angespannt. Bei diesem Patienten liegen okzipital höhere Powerwerte vor als zentral. Der alpha-Peak ist gut ausgeprägt. Im alpha-Bereich nimmt

die Power zu. In delta und theta nehmen die Werte eher ab. Im beta-Bereich kann man wegen niedriger Werte kaum Veränderungen erkennen.

Beurteilung: Das Spektrum ist mit dem vorhergehenden weitgehend identisch, bei ähnlicher Ausgangsstruktur. Dies gilt mehr für die zentralen als für die okzipitalen Ableitungen.

Patient 16: R.W. weiblich DAN 2163

Ableitung: Tag O, 7

<u>zentral</u>		<u>okzipital</u>	
O - ∇ O	- $\nearrow$ O - $\nearrow$ O	O $\nearrow$ O	- $\nearrow$ O

Profil:

An Tag O stand die Patientin noch unter dem Einfluß von Fluanxol. Im Standard-EEG findet sich entsprechend an Tag O ein unregelmäßiges EEG mit Überlagerung von 16-22/s Wellen. Die Powerspektrumanalyse ergibt ein anderes Bild. Es zeigt ein Muster mit hoher delta-Tätigkeit, es finden sich keine alpha-Peaks. An Tag O ist delta etwas höher. In den übrigen Frequenzbereichen sind die Powerwerte an Tag 7 höher.

Beurteilung: Diese Muster entspricht zwar dem DAN-Profil, sollte aber einschränkend mitbewertet werden.

Patient 17: K.S. männlich DAN 2163

Ableitung: Tag O, 7, 21, 28

<u>zentral</u>		<u>okzipital</u>	
O - ∇ O O	- $\nearrow$ $\nearrow$	O - $\nearrow$ O $\nearrow$ O	

Profil:

Der Patient erhielt an Tag O und -1 zusätzlich 50 mg Neurocil. An Tag 7 nahm der Patient eine Tablette Akineton retard ein. An allen Untersuchungstagen wird anhand des klinischen EEGs ein regelmäßiges spindeliges EEG befundet; an Tag 14 und 21 ist es wenig moduliert. Es ist frequenz- und amplitudenstabil.

Während im Powerspektrum an Tag O kein alpha-Peak auszumachen ist, bildet sich später ein solcher heraus. Die delta- und theta-Werte nehmen geringfügig zu, zentral nimmt die beta-Tätigkeit leicht zu. Der alpha-Peak ist auffallend frequenzkonstant.

Beurteilung: Veränderungen wie bei den vorhergehenden Patienten.

Patient 21: F.C. männlich DAN 2163

Ableitung:	Tag 0, 7, 14, 21, 28	<u>zentral</u>	<u>okzipital</u>
		↘ ↗ ↗ 0 - ↗	↘ 0 ↗ 0

Profil:

An Tag -1 erhielt der Patient Haldol und Akineton, auch an Tag 7 und 14 nahm er noch Akineton ein, an Tag 28 wird er auf Fluanxol umgestellt. Zusätzlich sind die Ableitungen der Tage 0 und 7 durch Bewegungsunruhe gestört. Klinisch wird ein pathologisches EEG diagnostiziert mit spontanen SW-Varianten bilateral in einem im übrigen normalen EEG. Diese SW-Varianten konnten in jeder Ableitung provoziert werden. In den Powerspektren verhalten sich die Profile der okzipitalen und zentralen Ableitungen identisch. Auffallend ist die ständige Zunahme der alpha-Power vor allem zentral. Okzipital nimmt sie bis Tag 14 ab, um dann über den Ausgangswert anzu- steigen. Die delta-Tätigkeit nimmt in beiden Ableitungen ab, während theta nur zentral auffallend zunimmt. Die geringen beta-Werte lassen keine Beurteilung zu.

Beurteilung: Ein dem DAN 2163-Typ entsprechendes Profil liegt bei diesem Patienten vor. Die klinisch-pathologischen Veränderungen kommen im Powerspektrum nicht zum Ausdruck.

Patient 23: K.K. männlich DAN 2163

Ableitung:	Tag 0, 7, 14, 21, 28	<u>zentral</u>	<u>okzipital</u>
		0 - ↗ 0 - ↗ ↗ 0	↗ 0 ↗ ↘

Profil:

An Tag 0 treten Störungen durch Schlucken auf. Am Tag 21 und 28 wird zusätzlich Valium genommen, dadurch sind deutliche Vigilanz- schwankungen zu erkennen. In den Standard-EEGs finden sich stets der Norm entsprechende Spuren; das EEG bleibt frequenz- und amplituden-

stabil. In der Powerspektrumanalyse ergibt sich als Ausnahme, daß die zentralen Werte höher als die okzipitalen sind. In allen Ableitungen findet sich ein deutlicher alpha-Peak. Zentral und okzipital nehmen delta und alpha deutlich zu. Im theta-Bereich ergibt sich eine Zunahme zentral.

Beurteilung: Auch dieses Spektrum ist den anderen DAN 2163 Profilen sehr ähnlich.

Patient 28: S.G. weiblich DAN 2163

Ableitung: Tag 0, 7, 14

zentral				okzipital			
↘	o	↗	↗	↘	o	↗	↘

Profil:

Die Patientin nahm an den Tage -3 bis -1 Dalmadorm ein. An Tag 12 wurde sie auf Leponex umgesetzt. Klinisch wird das EEG bis auf Vigilanzschwankungen als normal eingestuft. In der Powerspektrumanalyse findet sich an Tag 0 zentral kein alpha-Peak, und okzipital nur ein geringer. Beta ist hingegen stark ausgeprägt. Bestimmt werden die Spektren durch einen großen delta-Anteil. An Tag 7 ist ein deutlicher, breiter mehrgipfliger alpha-Peak entstanden, wohingegen delta stark zurückgeht.

Beurteilung: Bedingt möglich, da nur wenige Werte vorhanden, durchaus mit dem DAN 2163-Profil vereinbar.

4.3.1.2. Zusammenfassung und Einordnung

In der Gruppe der Perazin-Patienten sind die Ergebnisse der Power-Spektrum-Analyse nicht einheitlich. Lediglich im theta-Bereich findet sich eine gemeinsame Tendenz zu einer Zunahme, wie es von anderen Neuroleptika bekannt ist. Bei den Patienten 1, 3, und 30 dieser Gruppe wird ein einwandfreies alpha-EEG unter der Therapie abgeschwächt, während sich bei den Patienten 13, 15, 19 und 25 ein stärkere alpha-Tätigkeit entwickelt. In der gesamten Gruppe entwickelt sich im klinischen EEG dreimal ein abnormes EEG. Ein EEG erscheint von Anfang an pathologisch. Es zeigt sich, daß die mögliche Diagnose von klinischem EEG und Power-

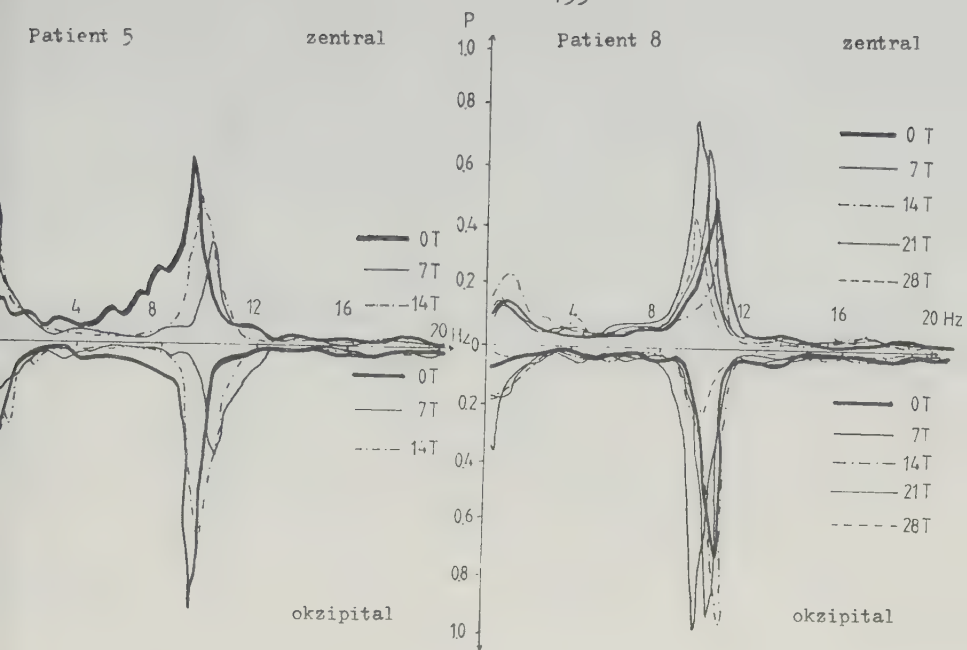
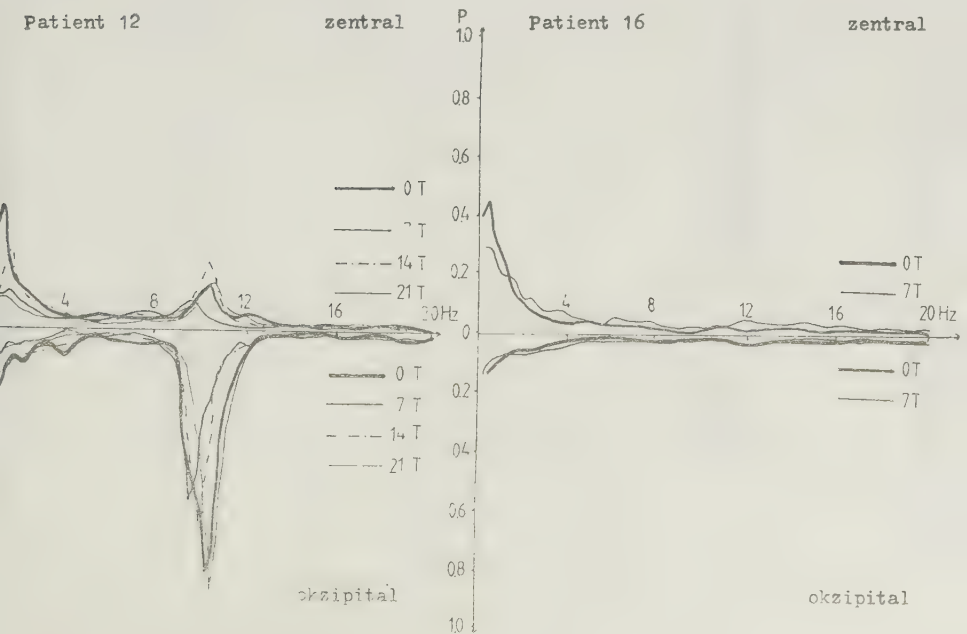


Abb.23: Powerspektren der DAN 2163 Patienten -I-



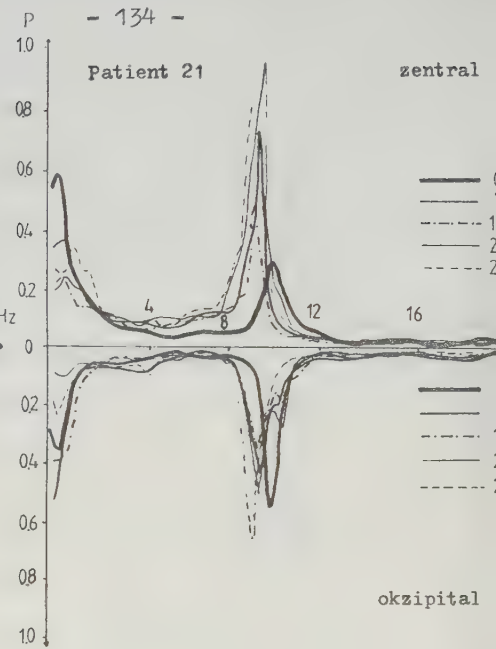
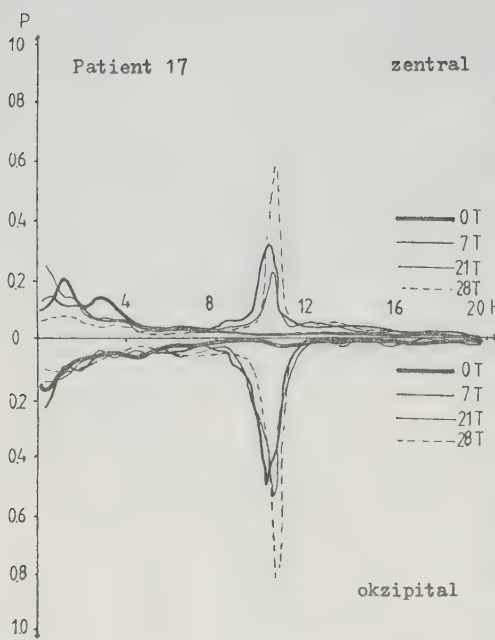
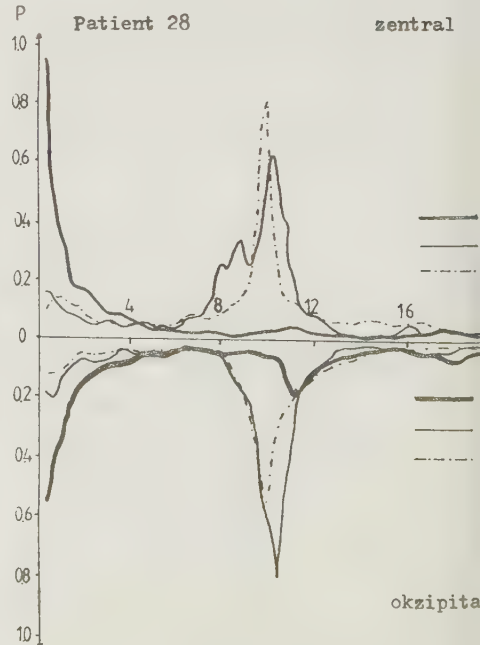
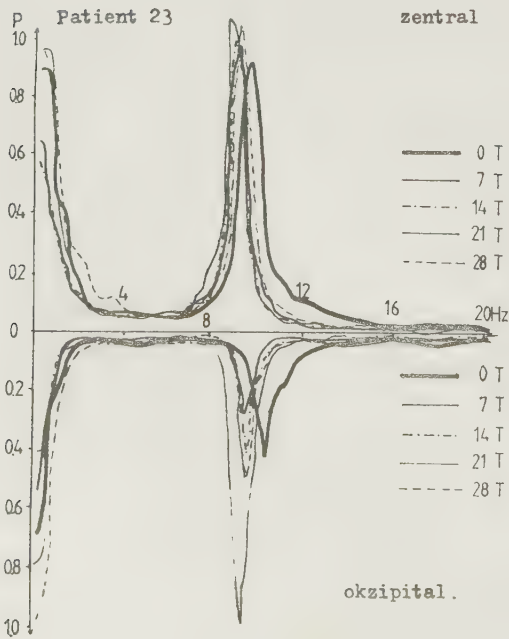


Abb.23: Powerspektren der DAN 2163 Patienten -II-



Spektrum-Analyse stark divergiert, was dadurch begründet ist, daß der Beobachtungsschwerpunkt ein anderer ist. Paroxysmale Aktivitäten können in den Powerspektren zum Beispiel gar nicht erfaßt werden.

In der DAN 2163-Gruppe sind die Powerspektren der Patienten 5, 16 und 28 nur bedingt zu verwerten. Insgesamt ergibt sich zentral ein Spektrum mit geringer Powerverminderung in delta und deutlichem Anstieg von alpha. Theta und beta nehmen leicht zu. Auch okzipital findet sich der alpha-Anstieg. Hier bleiben jedoch theta und delta unverändert. Beta nimmt sogar leicht ab.

Auffallend ist die starke Übereinstimmung der Spektren, unabhängig von den Ausgangswerten; zentral sind alle Powerspektren identisch, okzipital treten schon Differenzen auf. Zu bemerken ist, daß der Nullwert oft aus der Gesamtentwicklung herausfällt. Dies mag an der Vormedikation liegen oder beweist, daß die Veränderungen erst mit klinischer Besserung zu einem späteren Zeitpunkt auftreten. Um diese These zu bestätigen, liegen jedoch nicht genügend Profile vor.

Insgesamt ist das Profil zentral identisch mit dem der ersten Doppelblindstudie. Okzipital sind die Veränderungen in alpha und beta identisch, während sich die vorher ermittelten Ergebnisse, bestehend aus geringer Senkung in delta und leichtem Anstieg in theta diesmal nicht finden.

Tabelle 43 zeigt eine Zusammenfassung der qualitativen Ergebnisse.

Tab.: 43

QUALITATIVE Ergebnisse

a) Amisulprid

zentral

No. δ γ α β

5 $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$

8 $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $\nearrow$ 0

12 $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ 0

16 $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ 0

17 $0 \rightarrow$ 0 $\nearrow$ $0 \rightarrow$

21 $\nearrow$ $\nearrow$ $\nearrow$ $0 \rightarrow$

23 $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $\nearrow$ 0

28 $\searrow$ 0 $\nearrow$ $\nearrow$

$\rightarrow$ $0 \rightarrow$ $0 \rightarrow$ $\nearrow$ $0 \rightarrow$

$\nearrow$ Anstieg der Power

$0 \rightarrow$ geringer Anstieg der Power

$\searrow$ Absinken der Power

$0 \rightarrow$ geringes Absinken der Power

b) Perazine

zentral

No.

1

3

4

6

10

13

15

19

20

25

30

$\nearrow$ Anstieg der Power

0 unverändert

$\searrow$ Absinken der Power

$0 \rightarrow$ geringes Absinken der Power

4.3.1.3. Zusatzuntersuchung an freiwilligen Versuchspersonen (Abb. 25)

Versuchsperson 1:

Placebo führte zu keinerlei Beeinflussung. Unter DAN 2163 fielen Desorientiertheit, Verlangsamung und Indifferenz auf, maximal nach 2-3 Stunden. Das Standard-EEG ist normal mit unterlagerten Wellen 5-6/s okzipital. Die alpha-Peaks unter DAN 2163 fallen höher aus. Nach 2 Stunden sind sie maximal. Die übrigen Frequenzbereiche sind unverändert. Unter Placebo steigen delta, theta und alpha kaum über die Ausgangswerte.

Beurteilung: Hier sieht man deutliche alpha-Zunahme nur unter DAN 2163. Placebo hat keine Einfluß auf die Powerspektren.

Versuchsperson 2:

Müdigkeit und Schwindel treten nach 1-2 h auf. Der Proband ist ängstlich und angespannt, nach 1 h treten Hitzewallungen mit Verlangsamung auf. Am zweiten Untersuchungstag lediglich ein wenig Müdigkeit nach 1 h, die schnell nachläßt. Das Standard-EEG kann dem alpha-Typ zugeordnet werden, zeitweilig finden sich okzipital 4-5/s Gruppen. Die Powerspektrumanalyse zeigt zentral eine zweigipfligen alpha-Peak bei 9,5 Hz und 12,5 Hz, okzipital nur der hohe Gipfel bei 9,5 Hz. Unter Placebo nimmt die alpha-Tätigkeit des zweiten Gipfels nach 5 h zu. Beta nimmt leicht ab, während theta gering zunimmt. DAN 2163 führt zu folgenden Veränderungen: die delta und beta-Tätigkeit nehmen nach 2 h auffallend zu. Alpha und theta sind vollkommen unverändert.

Beurteilung: Wie bei den anderen alpha-Typ-Versuchspersonen fallen die Veränderungen sehr gering aus. Hier stehen die Veränderungen im delta-Bereich im Vordergrund.

Versuchsperson 3:

Unter DAN 2163 entscheidender Abfall der Vigilanz nach 1 h 40 m. Proband schläft dann für 2 h. DAN 2163 wird als Verum erkannt. Unter Placebo nur leichte Müdigkeit mit Schwindel. Das EEG zeigt eine hohe Am-

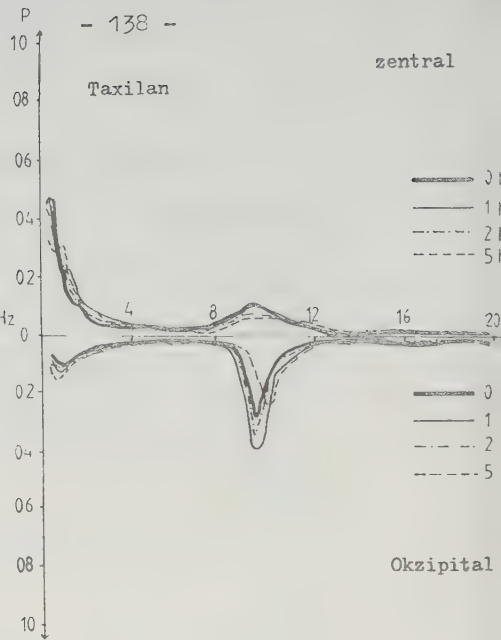
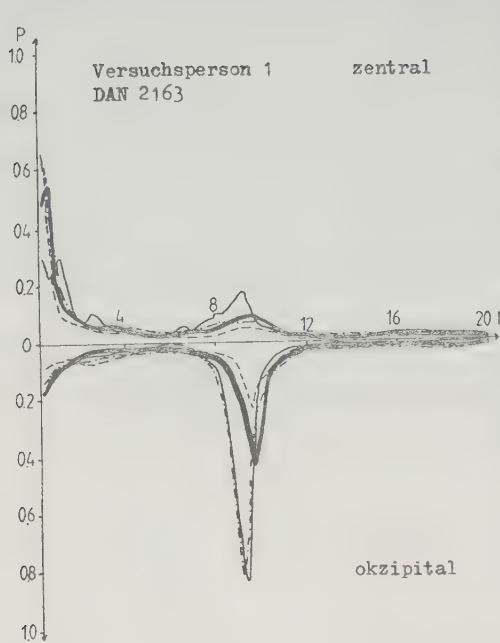
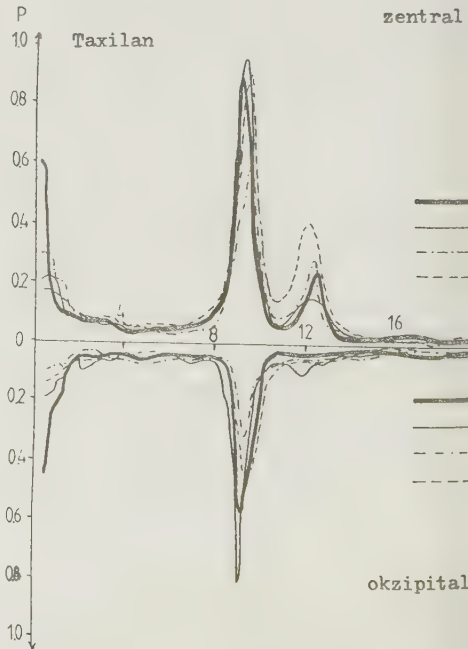
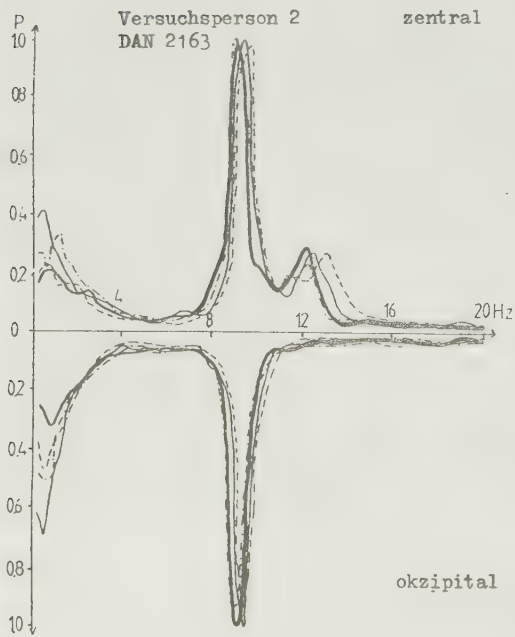


Abb.25: Powerspektren der Versuchspersonen unter DAN 2163 und Taxilan -I-



plitude bis 60 μ V unter Ausbildung eines sehr gleichmäßigen normalen EEG vom alpha-Typ. In der Powerspektrumanalyse sind in allen Ableitungen sehr hohe alpha-Peaks zu erkennen. Auch im theta-Bereich ist ein deutliches Maximum bei 6 Hz und ein kleineres bei 3,5 Hz. Die delta-Anteile sind gering. Unter Placebo nehmen zentral vor allem theta und beta zu. Ansonsten sind die Spektren fast deckungsgleich. DAN 2163 führt zu stärkeren Veränderungen. Es nimmt zentral der alpha-Peak etwas ab, während theta ansteigt. Nach 5 h werden wieder die Ausgangswerte erreicht. Beta ist nach 2 h auffallend hoch. Die Frequenz des alpha-Peaks nimmt etwas zu.

Beurteilung: Keine bedeutenden Unterschiede zwischen DAN 2163 und Placebo.

Versuchsperson 4:

Unter Verum zeigt diese Versuchsperson Konzentrationsstörungen, nach 4 1/2 h leichte Kopfschmerzen, am Ende der Untersuchung kann sie nicht sofort nach Hause entlassen werden, da über Übelkeit und Schwindel geklagt wird. Unter Placebo bleiben Psyche und Verhalten vollkommen unbeeinflusst. DAN 2163 wird als Verum identifiziert. Im klinischen EEG wird ein normales EEG vom alpha-Typ diagnostiziert. Unterlagert finden sich 5-7/s Wellen zeitweilig okzipital. Die Powerspektrumanalyse zeigt am Tag 2 in allen Bereichen erhöhte Powerwerte. Hier steigt die alpha-Power mit der Untersuchung an, delta und theta nehmen deutlich ab. Sehr hohe delta-Werte können artefiziell sein. Nach 2 h finden sich hohe beta-Werte bei 18,5 Hz. Zentral ist der alpha-Peak zweigipflig bei 8 und 9,5 Hz. Beim DAN 2163-Profil fällt ein extrem hoher alpha-Peak nach 5 h auf. Delta nimmt hier deutlich ab, während theta, alpha und beta ansteigen. Auch die okzipitalen Spuren sind im alpha-Bereich zweigipflig.

Beurteilung: Unterschiede zwischen den beiden Untersuchungstagen beschränken sich auf die delta-Tätigkeit, sonst paralleles Verhalten.

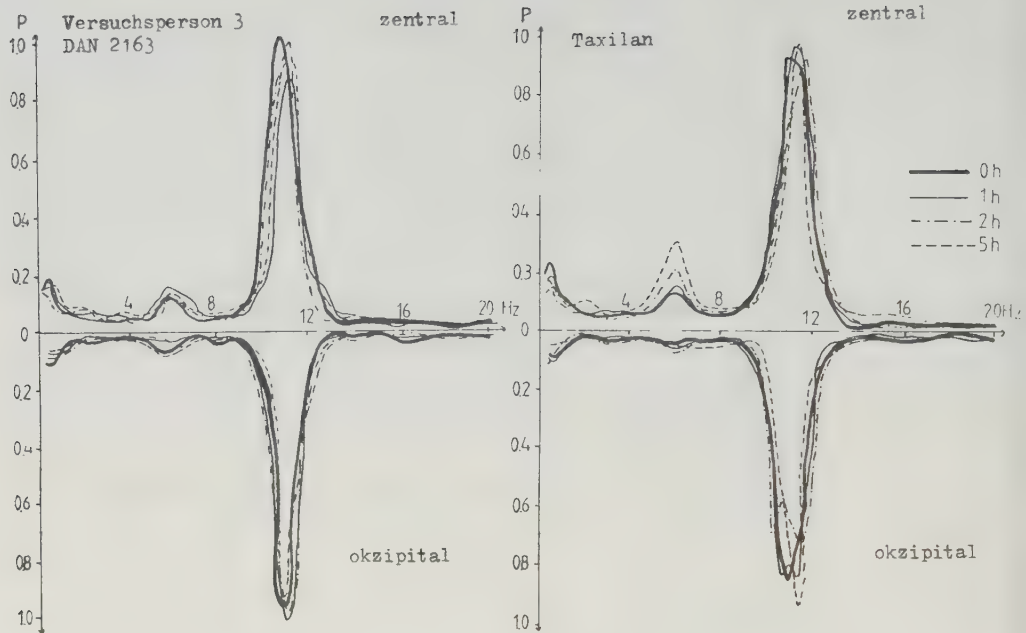
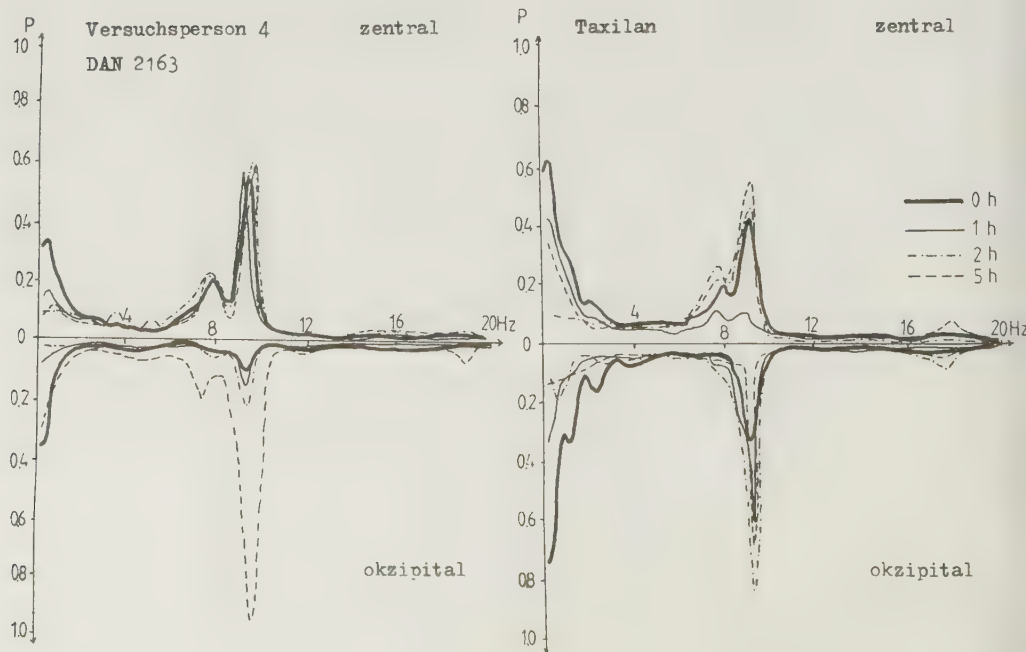


Abb.25: Powerspektren der Versuchspersonen unter DAN 2163 und Taxilan -II-



Versuchsperson 5:

Unter Placebo erfährt die Versuchsperson nach 1-2 h erhebliche Müdigkeit, leichten Schwindel und deutliche Verlangsamung. Es treten Sehstörungen im Sinne mangelnder Akkomodationsfähigkeit auf. Unter Verum bemerkt der Proband lediglich eine Einschränkung der Konzentration. Er stuft die Medikamente falsch ein. Das Standard-EEG ist normal mit reichlicher regelmäßiger Grundtätigkeit von 9-10/s. Mangelnde Entspannung behindert bei allen Ableitungen ein einwandfreie Aufzeichnung. Bei dieser Versuchsperson sind die zentralen Poweranteile höher als die okzipitalen. Stets ist ein alpha-Peak ausgebildet. Unter Placebo steigt der alpha-Anteil mit der Zeit an, theta ist auch vermehrt, während delta abfällt. Zentrale und okzipitale Spuren entsprechen sich. DAN 2163 führt ebenfalls zu einem Anstieg der alpha-Power, aber auch im delta und beta-Bereich. Die alpha-Peaks verschieben sich um 0,5 Hz zu langsameren Frequenzen. Okzipital sind die alpha-Peaks niedriger als unter Placebo.

Beurteilung: Zwischen beiden Medikationen besteht lediglich ein Unterschied bezüglich der Veränderungen im theta-Bereich.

Versuchsperson 6:

Diese Versuchsperson wird an beiden Untersuchungstagen von starker Müdigkeit befallen. Beidemal tritt sie nach einer Stunde auf, und der Patient schläft für 2 h ein. Zu den Ableitungszeiten muß er geweckt werden. Dieser Beeinträchtigung steht er gleichgültig gegenüber. Der Patient gibt DAN 2163 als Verum an. Das Standard-EEG zeigt ein normales EEG mit Vigilanzschwankungen, V-Wellen und K-Komplexen. Bei dieser Versuchsperson sind deutliche Veränderungen im quantitativen EEG zu erkennen. Unter Placebo findet sich ein breiter alpha-Gipfel mit Maximum nach 1 h, und Rückkehr zum Ausgangswert nach 5 h. Delta nimmt vor allem zentral konstant ab, theta zeigt einen verhältnismäßig deutlichen Anstieg nach 1 und 2 h. Der Einfluß von DAN 2163 zeigt sich in einem starken alpha-Verlust zentral und okzipital. Theta und delta steigen vor allem zur 5. Stunde immens an. Beta nimmt eher leicht ab. Nach 5 h

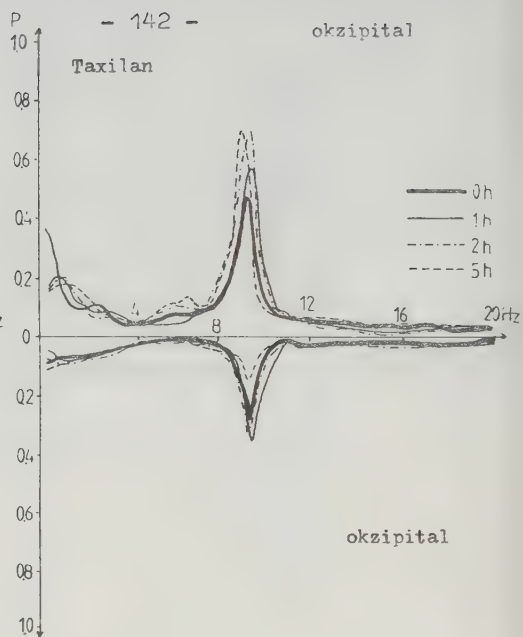
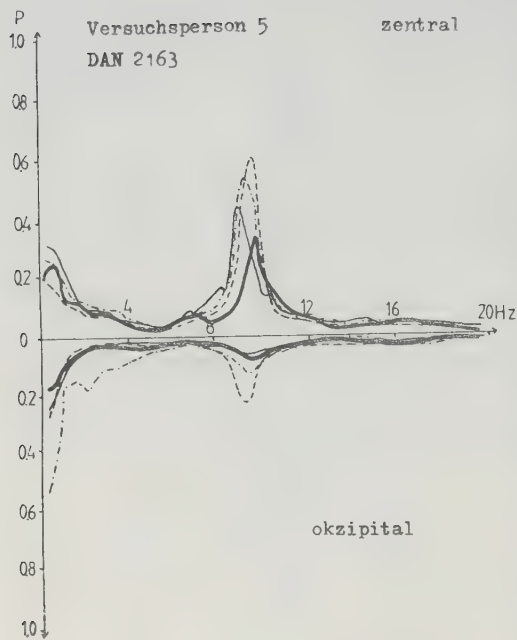
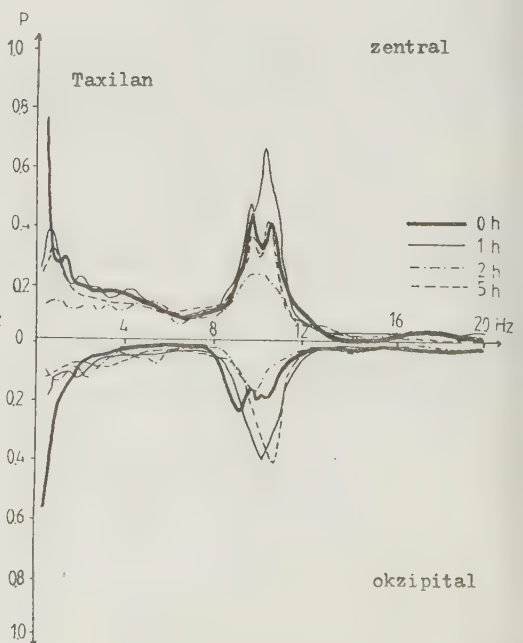
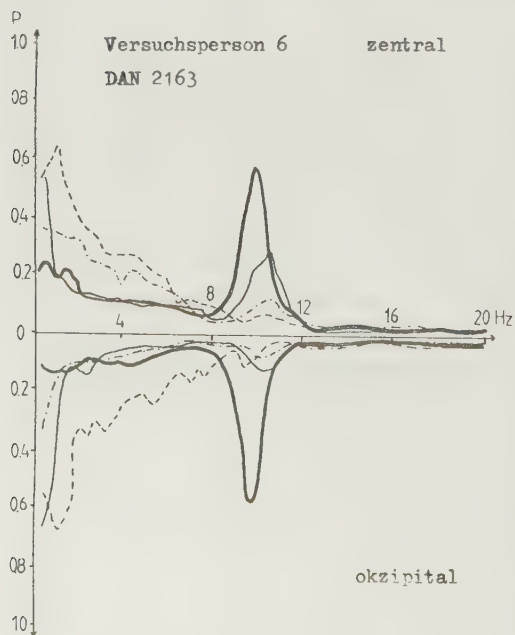


Abb.25: Powerspektren der Versuchspersonen unter DAN 2163 und Taxilan -III-



findet sich schließlich kein alpha-Gipfel mehr. Zu diesem Zeitpunkt war der Proband klinisch schon wieder erholt. Die EEG-Effekte scheinen in diesem Fall also länger anzuhalten.

Beurteilung: Deutliche Veränderungen unter DAN 2163 im Sinne einer Sedierung.

Versuchsperson 7:

Unter Placebo fühlt sich der Teilnehmer die ganze Zeit über matt und schläfrig, unter Verum bleibt er unbeeinflusst. Als eine von zwei Versuchspersonen erkennt er das Verum nicht.

Im klinischen EEG wird ein normales EEG mit Funktionslabilität diagnostiziert. Die Grundtätigkeit ist unregelmäßig. Die Powerspektren zeigen eine große Übereinstimmung. Wiederum haben wir es mit einem zentral doppelten alpha-Gipfel zu tun, bei 8 und 10 Hz. Zu allen Untersuchungszeitpunkten sind sie frequenzkonstant entwickelt. Abermals sind die Veränderungen unter Placebo stärker entwickelt als unter DAN 2163. Es findet sich ein alpha-Anstieg isoliert nach 1 h. Delta fällt konstant ab. Beta hat ausgesprochen wenig Power. Theta steigt etwas an. Auffallend ist der steile alpha-Gipfel okzipital nach 5 h.

Beurteilung: Unter DAN 2163 und Placebo verhalten sich die Powerspektren genau umgekehrt.

Versuchsperson 8:

Dieser Proband bemerkt Ermüdung und Körperschwäche nach 2 h unter DAN 2163, die nicht lange anhalten. Unter Placebo bleibt er unbeeinflusst. Das klinische EEG zeigt ein normales gut ausgeprägtes alpha-EEG. Dieses stellt sich in der Powerspektrumanalyse durch einen hohen, steilen alpha-Gipfel dar. Okzipital ist er noch stärker ausgeprägt. Das Placebo führt okzipital nur zu einer Frequenzverschiebung des alpha-Peak, nach 1 h zu langsameren Werten. Delta ist nach 5 h maximal. Zentral ist der alpha-Peak zweigipflig; nach 2 h ist die alpha-Power maximal, danach fällt sie wieder ab. Delta nimmt hingegen vorübergehend ab. Theta

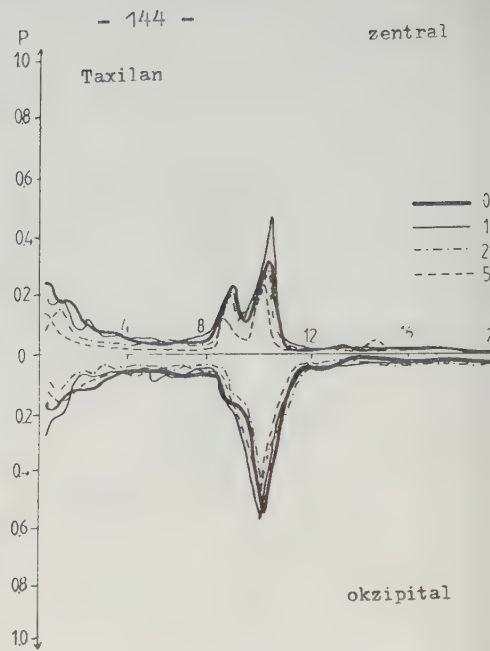
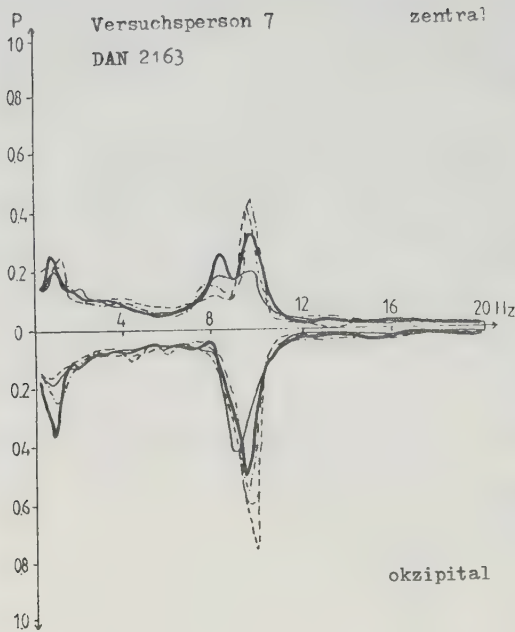
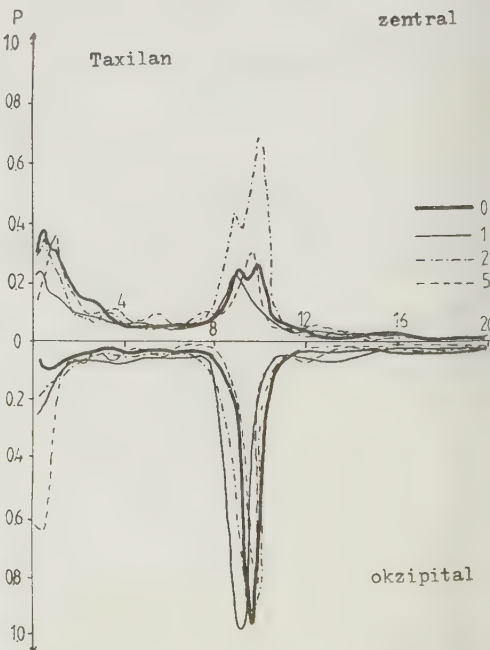
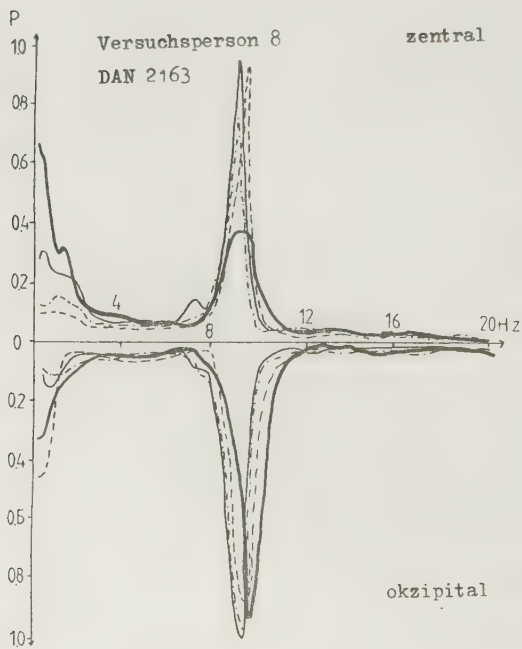


Abb.25: Powerspektren der Versuchspersonen unter DAN 2163 und Taxilan -IV-



bleibt unverändert. Unter Verum ergeben sich okzipital genau dieselben Veränderungen wie unter Placebo. In der zentralen Spur ergibt sich eine anhaltende alpha-Power Steigerung. Delta nimmt deutlich ab.

Beurteilung: Es ergeben sich deutliche Veränderungen, die unter beiden Medikamenten identisch sind.

Versuchsperson 9:

Unter DAN 2163 fühlte sich der Proband etwas müde nach 2 h und verspürte eine leichte Gangunsicherheit; das Placebo zeigte keine Wirkung. Im Standard-EEG zeigte sich eine unregelmäßige, reichliche 10-11/s Grundtätigkeit; unterlagert haben wir 5-7/s Wellen. Insgesamt wird das EEG als normal eingestuft. Im Powerspektrum ergibt sich okzipital und zentral eine flach verlaufende Kurve. Ein alpha-Peak ist jeweils nur eben angedeutet. Im theta-Bereich findet sich ein konstanter Peak vor allem okzipital bei 3,75 Hz. Der delta-Bereich enthält stets den größten Poweranteil. Die Placebo-Medikation bewirkt nach 1 h eine erhebliche Steigerung der delta-Power, dies muß wohl auf mangelhafte Entspannung zurückgeführt werden. Theta ist okzipital leicht vermehrt; auch alpha steigt gering an. DAN 2163 zeigt kaum Veränderungen. Delta fällt hier nach 1 h ab, während okzipital zunimmt.

Beurteilung: Bei diesem Probanden fallen alle Veränderungen gering aus. Eine Einordnung ist nicht möglich.

Versuchsperson 10:

Bei diesem Probanden traten unter DAN 2163 nach 2 h Müdigkeit auf. Zur 3. Stunde schläft er, war danach aber gleich wieder agil. Unter Placebo trat keine Beeinträchtigung auf. Er erkennt DAN 2163 als Verum. Das klinische EEG ist regelmäßig und normal. Die Powerspektrumanalyse zeigt einen deutlich zweigeteilten alpha-Peak, bei 10 und 12 Hz. Unter Placebo ändern sich die Powerwerte kaum. Im delta-Bereich nehmen die Werte ab, okzipital auch in theta. Der zweite alpha-Gipfel ist nach 2 h maximal. Unter DAN 2163 steigt die alpha-Power deutlich an und fällt nach 5 h wieder ab. Die delta-Tätigkeit nimmt ab, während bei beta ein

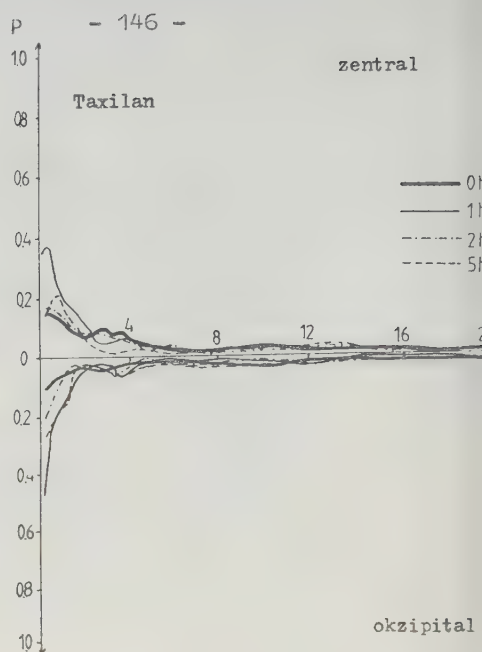
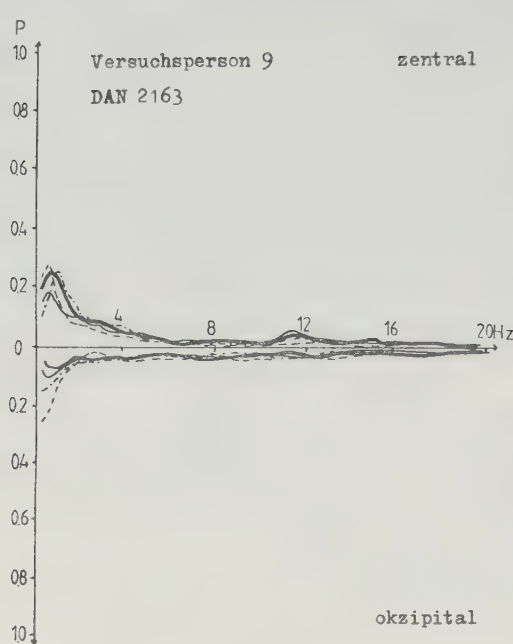
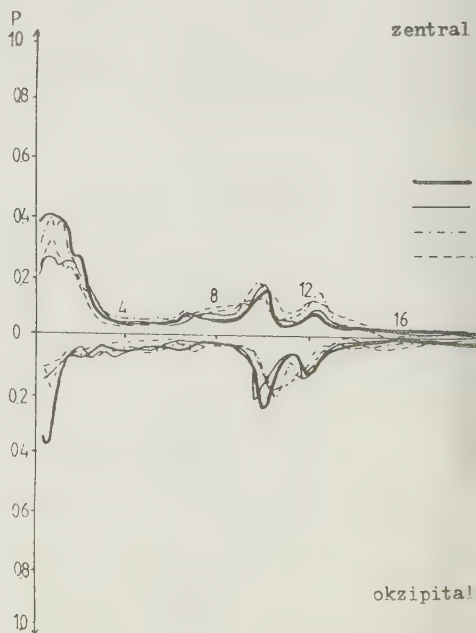
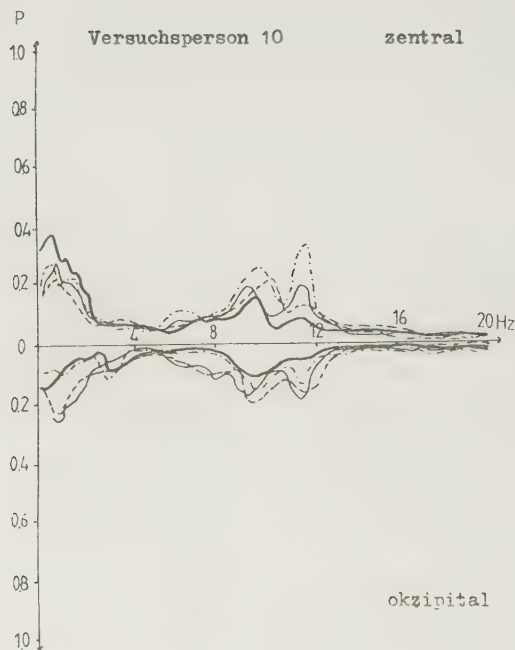


Abb.25: Powerspektren der Versuchspersonen unter DAN 2163 und Taxilan -V-



Maximum nach 1 h erreicht ist. Der theta-Bereich bleibt unverändert.

Beurteilung: Unter DAN 2163 treten deutlichere Veränderungen als unter Placebo auf, aber mit derselben Tendenz.

4.3.1.4. Zusammenfassung und Ergebnisse

Überblickt man die Einzelergebnisse, so ergibt sich insgesamt folgendes Resultat: Berücksichtigt werden die Tendenz vom Ausgangswert bis zur 2. Stunde. Zunächst werden die Ergebnisse unter Placebo und Amisulprid getrennt dargestellt (Tab. 44). Unter Placebo treten bei einzelnen Probanden deutliche Veränderungen auf (4), (6), (10). Zusammenfassend ist jedoch lediglich eine leichte Abnahme der delta-Power zentral und eine Zunahme der alpha-Power in beiden Spuren zu verzeichnen. Unter Amisulpirid treten deutlichere Veränderungen auf. Die Ergebnisse sind aber nicht immer einheitlich. Insgesamt ergibt sich ein geringer Anstieg aller Powerwerte, wobei der Anstieg im theta-Bereich am deutlichsten ausfällt. Vergleicht man die Einzelergebnisse beider Substanzen, so findet man bei den Probanden (1), (5), (7) und (9) so gut wie keine Unterschiede zwischen Placebo und Amisulprid. Bei (2) und (6) fällt ein deutlicher Anstieg der delta-Power auf. Proband (6) sollte mit Einschränkung berücksichtigt werden, da bei ihm Amisulprid einen stark sedativen Effekt ausübte. Bei (3) und (10) wird ein theta-Anstieg deutlich, vor allem okzipital. (4) und (8) zeigen gegenüber den Placebo-Pharmako-EEG-Profilen einen deutlichen alpha-Power Anstieg. Über die beta-Power kann man wegen der sehr niedrigen Werte nur einschränkend Aussagen treffen.

So ergibt sich im Vergleich zu Placebo ein Anstieg der Power in den langsameren Frequenzen. Die alpha-Powerwerte steigen in beiden Gruppen an, dieser Placebo-Effekt sollte in allen single-oral-dose Studien mehr berücksichtigt werden. Zwischen okzipitalen und zentralen Werten werden keine Unterschiede deutlich, höchstens sind die Veränderungen okzipital etwas ausgeprägter.

Tabelle 44: Zusammenfassung der qualitativen Ergebnisse der Zusatzuntersuchung an freiwilligen Probanden

a) Placebo

Proband	zentral C ₄ -A ₂				okzipital O ₂ -A ₂			
	δ	γ	α	β	δ	γ	α	β
1	0	0	0	0	0	0	0-↗	0
2	0-↘	0	0-↗	0-↘	0-↘	0	0-↘	0
3	0	↗	0	0-↘	0	0	0	0
4	↘	0-↘	0	0	0-↘	0	↗	0
5	0	0-↗	↗	0	0	0-↗	0-↗	0
6	↘	0-↘	0	0	0-↘	0-↗	0-↗	0
7	↘	0	0-↗	0	0	0	0-↗	0
8	0-↘	0	0	0-↘	0-↗	0-↗	0	0-↗
9	0	0-↘	0	0	↗	0	0-↗	0
10	0-↘	0-↗	0-↗	0-↗	0-↘	0-↘	0-↘	0-↗
Gesamt-tendenz	0-↘	0	0-↗	0	0	0	0-↗	0

b) Amisulprid	δ				δ			
	δ	γ	α	β	δ	γ	α	β
1	0	0-↗	0-↗	0-↗	0	0	↗	0-↗
2	↗	0	0	0	↗	0	0	0-↗
3	0	0-↗	0	0-↗	0	↗	0-↗	0-↗
4	↘	0	↗	0-↗	0-↘	0	↗	↗
5	0-↗	0-↗	↗	0	0-↗	0-↗	0-↗	0
6	↗	0-↗	↘	0-↘	↗	0	↘	0-↘
7	0	0-↗	0-↘	0	0-↘	0	0	0
8	↘	0	↗	0-↗	0-↘	0	0-↗	0-↗
9	0-↗	0	0-↗	0	↗	↗	0-↗	0
10	↘	0-↗	↗	0-↗	0-↗	0-↗	↗	0-↗

Gesamt-tendenz Amisulprid

zentral				okzipital			
δ	γ	α	β	δ	γ	α	β
0	0-↗	0-↗	0-↗	0-↗	0-↗	0-↗	0-↗

4.3.2. Quantitative Ergebnisse

Die Veränderungen werden auf beliebigen Blättern auch graphisch dargestellt (Tab. 45).

4.3.2.1. Patientenstudie (Tab.: 46, Abb. 26-28)

Die delta-Power nimmt nach einer Woche unter DAN 2163 deutlich ab, sie steigt in den zentralen Ableitungen wieder an und pendelt sich okzipital auf dem niedrigeren Niveau ein. Der Abfall ist signifikant mit $p < 0,2$ in den zentralen Spuren. Die Power im theta-Bereich bleibt jeweils unverändert. In der Graphik erkennt man einen Anstieg von Tag 7 auf 21, der jedoch nicht signifikant vom Nullwert aus betrachtet ist. Die relativen alpha-Werte steigen in der zentralen Ableitung signifikant mit $p < 0,2$ bis Tag 14 an, dann fallen sie wieder ab. In der absoluten Power schwanken die Werte stark, ohne einheitliche Tendenz mit großer Standardabweichung. Im beta-Bereich fallen die Werte okzipital mit $p < 0,2$ ab; zentral sind sie konstant. Die Gesamtpower zeigt stark wechselnde Werte; es ist keine Tendenz zu erkennen. Unter Perazin finden sich signifikante Veränderungen nur okzipital im theta-Bereich, wo die relativen Werte mit $p < 0,1$ und die absoluten mit $p < 0,3$ ansteigen. Im beta-Bereich fällt zentral die Power gering ab. Die geringe Anzahl von Patienten verursacht, daß sich nur wenige signifikante Veränderungen finden und die meist auf niedrigem Signifikanzniveau. Auffallend sind die großen Schwankungen der Standardabweichung bei den Perazin-Patienten.

Durch Perazin kommt es zu einem vorübergehenden Anstieg der Frequenz in theta okzipital und zentral an Tag 14. Die alpha-Frequenz fällt um etwa 0,5 Hz ab, in beta und delta keine Veränderungen. Perazin senkt die beta-Gipfel um 1,5 Hz. Die dominierende Frequenz im delta-Bereich steigt vorübergehend an Tag 14.

Diese Veränderungen, die bei beiden Doppelblindstudien identisch für DAN 2163 waren, entsprechen einem Neuroleptikum vom Piperazin-Typ (BENTE, 1979, 32) oder dem "neuroleptic reaction type" (ITIL, 1968, 134). Zu dieser Gruppe gehören zum Beispiel auch Thioperazin, Thiotixen, Butaperazin oder Trifluoperidol, also eine Gruppe von Medikamenten mit etwa 10-fach stärkerer antipsychotischer Wirkung als Chlorpromazin (HAASE, 1977, 119).

Tab.45: Quantitative Ergebnisse - Signifikanter Anstieg oder Abfall der Powerwerte

	SIGNIFICANT DECREASE OR INCREASE OF POWER									
	CENTRAL			OCCIPITAL						
PATIENTEN	DELTA	THETA	ALPHA	BETA	DELTA	THETA	ALPHA	BETA		
D R U G										
DAN 2163	<0,2	N.S.	<0,2	N.S.	N.S.	N.S.	<0,2	<0,2		
PERAZINE	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	<0,1	N.S.	N.S.		
PROBANDEN										
P O W E R										
DAN 2163	<0,025	<0,1	N.S.	<0,01	<0,2	<0,2	0,05	N.S.		
- PLACEBO										
↗ ≙ Anstieg	↘ ≙ Abfall		N.S. ≙ nicht significant							

a) Amisulpride

Time	zentral			okzipital		
	Tag	δ	γ	α	β	
0	33.4	13.3	29.4	16.0	22.0	12.0 38.4 17.8
7	25.2	11.6	36.4	18.7	20.2	9.1 47.7 16.1
14	21.3	12.9	35.6	14.3	21.3	7.9 52.1 13.0
21	26.3	15.0	40.7	13.5	22.1	9.3 53.0 10.1
28	25.6	12.3	39.8	14.8	22.3	8.5 48.6 12.8

b) Perazine

0	27.3	13.0	34.9	18.9	27.3	10.1 40.0 15.8
7	21.6	14.0	38.0	24.5	17.9	11.6 48.0 17.8
14	29.5	13.5	32.2	19.6	24.2	11.4 40.9 16.0
21	23.2	14.6	37.8	21.2	17.9	11.6 48.0 20.3
28	31.7	11.0	32.1	16.7	16.2	13.6 41.0 14.4

Diese Veränderungen können durch einen hemmenden Einfluß auf das aufsteigende retikuläre System erklärt werden. AKPINAR, 1972, 10 führte eine Studie an chronisch schizophrenen Patienten durch, die unter Thiotixen und Trifluoperazin ein sehr ähnliches Profil ergaben.

Die Veränderungen unter Perazin entsprechen noch am ehesten den unter Chlorpromazin gefundenen (SALETU, 1976, 241). Sie sollten jedoch vorsichtig beurteilt werden, wegen der großen Unterschiedlichkeit der Kurven.

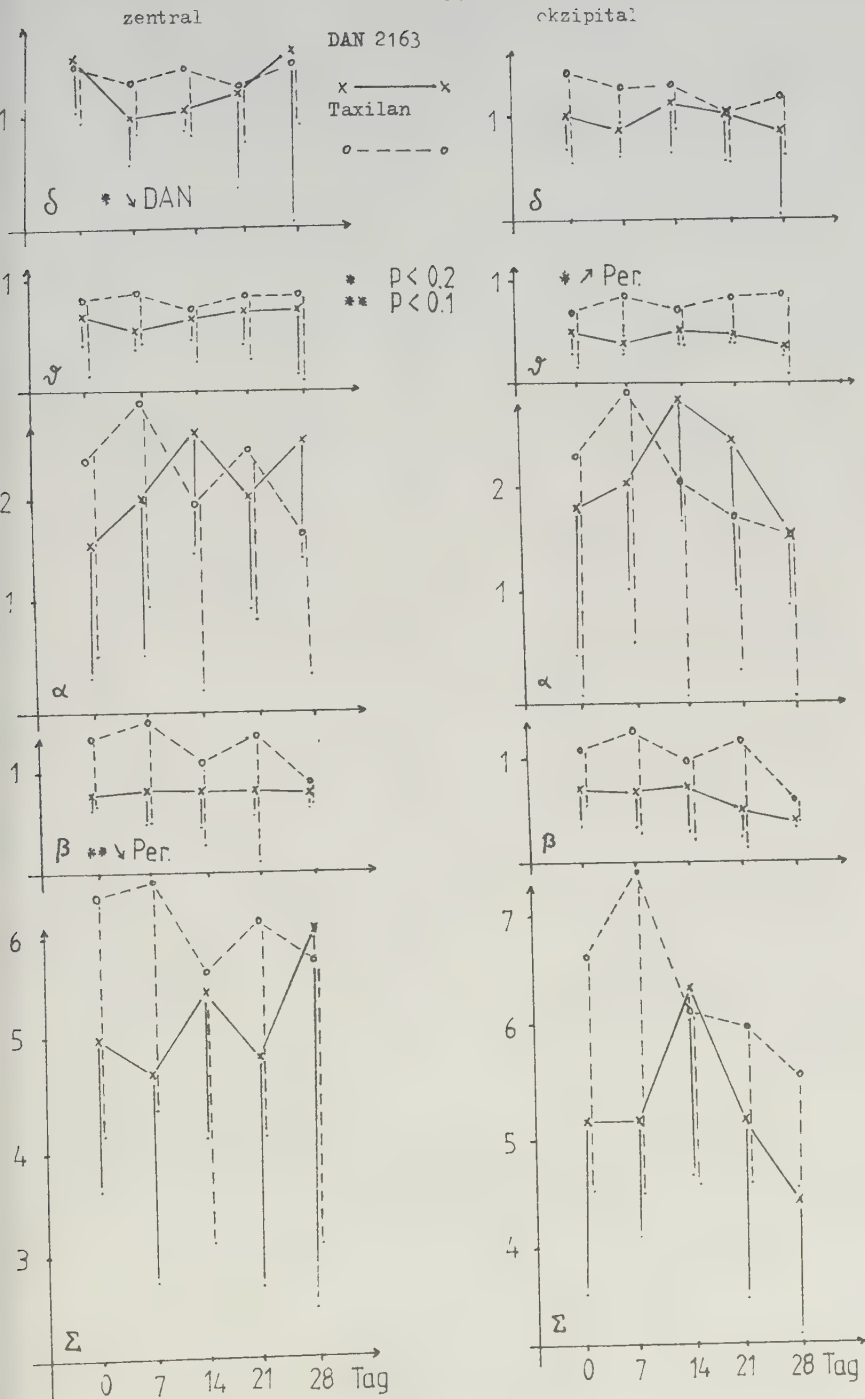


Abb.26: Änderung der absoluten Powerwerte in den einzelnen Frequenzbereichen

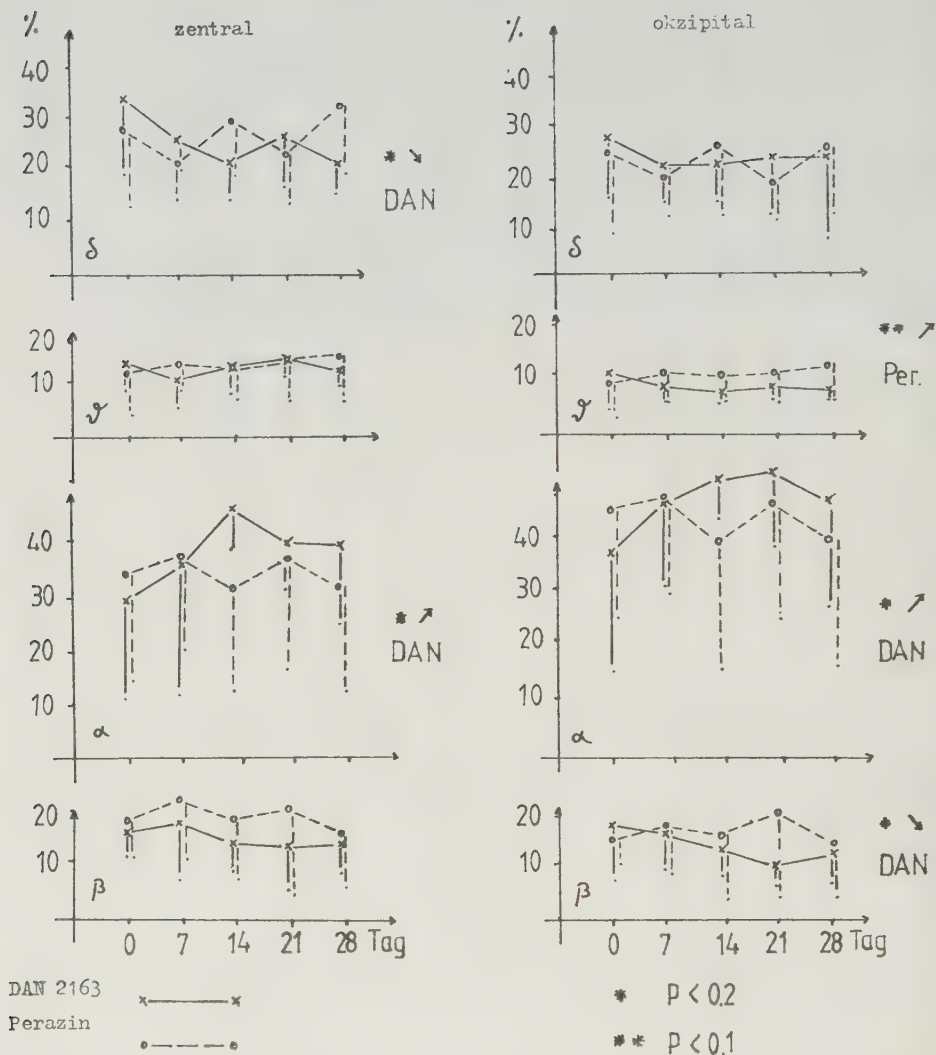
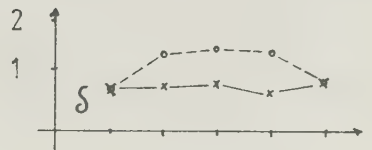
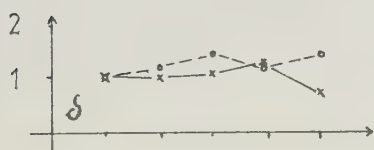
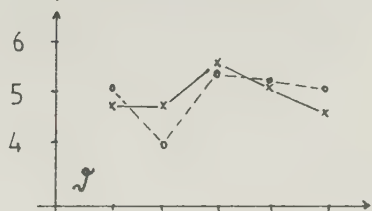
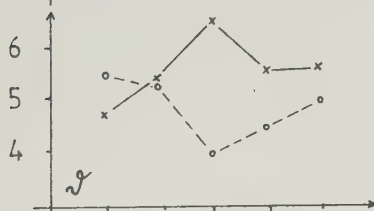
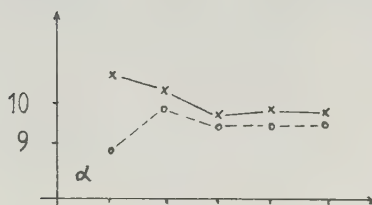
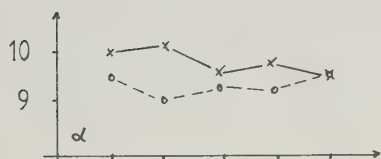
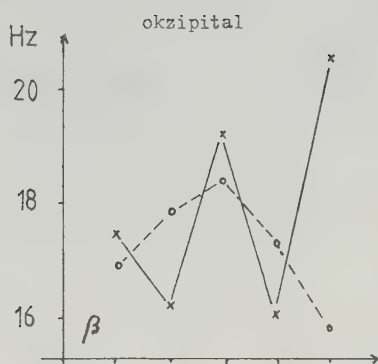
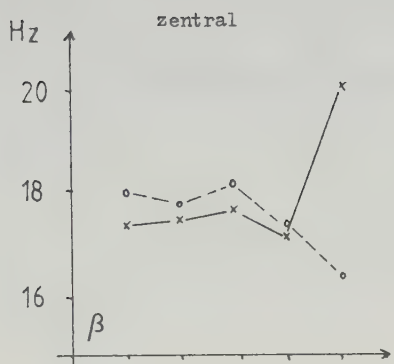


Abb.27: Aenderung der relativen Powerwerte in den einzelnen Frequenzbereichen



DAN 2163 x ——— x

Taxilan o - - - - o

Abb.28: Verschiebung der dominanten Frequenz in den einzelnen Frequenzbereichen

4.3.2.2. Zusatzuntersuchung mit freiwilligen Versuchspersonen (Abb. 29-31)

Da von jeder Versuchsperson die Ergebnisse mit Placebo und DAN 2163 vorliegen, konnten die Differenzen zu jeweils gleichen Zeitpunkten errechnet werden. Dabei zeigten sich folgende Veränderungen. Im delta-Bereich zentral ergab sich ein signifikanter Anstieg mit $p < 0,025$ bis zur 2. Stunde, danach wieder ein Rückgang zu den Ausgangswerten. Theta steigt absolut und relativ mit $p < 0,3$ an. Bei den relativen Werten gibt es nur okzipital signifikante Unterschiede. Im alpha-Bereich hingegen sind die Unterschiede nur okzipital signifikant. Sie fallen absolut mit $p < 0,1$ und relativ mit $p < 0,05$ ab. Der Gipfel der Veränderung zeigt sich schon nach 1 h, während sich die theta-Werte erst nach 5 h signifikant verändern. Beta steigt bis zur 5. Stunde signifikant mit $p < 0,01$ an. Hier sind die Veränderungen nach 2 h noch nicht so signifikant ($p < 0,1$).

Zusammenfassend findet sich zentral ein signifikanter Anstieg von delta, theta und beta, der in den absoluten Werten besser zum Ausdruck kommt als in den relativen. Okzipital steht eindeutig der alpha-Verlust im Vordergrund. Bezüglich der dominanten Frequenzen kommt man zu folgenden Feststellungen:

Die beta-Frequenzen werden durch DAN 2163 langsamer, alpha bleibt zentral unverändert und fällt okzipital um 0,5 Hz ab. Auch die theta-Werte fallen nach 2 h um 0,5 Hz und steigen danach wieder an. Im delta-Bereich verändern sich die dominanten Peaks mit einem Anstieg von 0,25 Hz zu schnelleren Frequenzen.

Die Ergebnisse dieser Powerspektrumanalyse ergeben ein Muster, das mit dem von Imipramin übereinstimmt, also antidepressive Wirkung anzeigt. Diese Interpretationsmöglichkeit gibt auch GRÜNBERGER, 1984, 113 an, der dieselbe Substanz prüfte. Vereinbar wäre dieses Profil auch mit Promethazin (SALETU, 1986, 241).

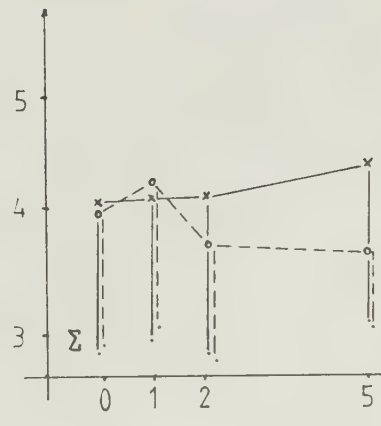
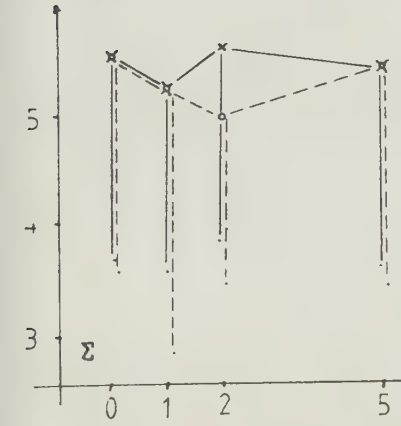
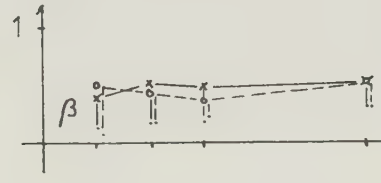
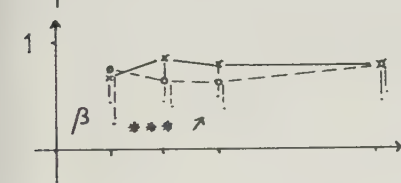
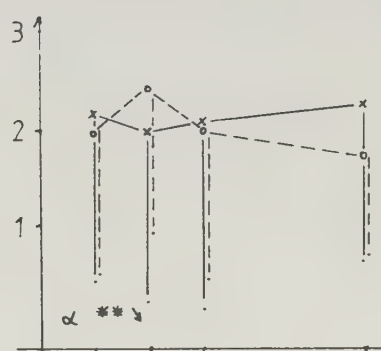
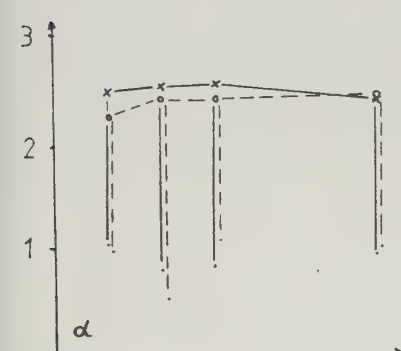
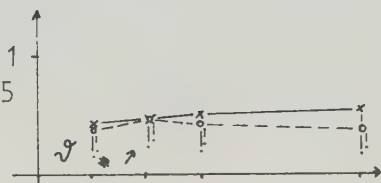
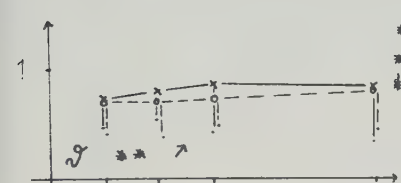
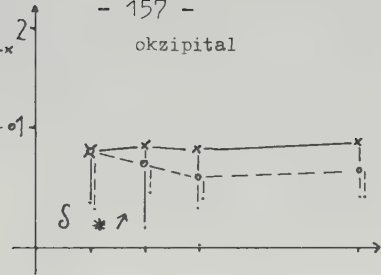
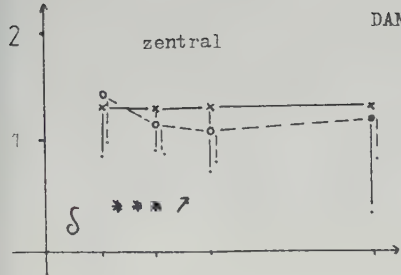
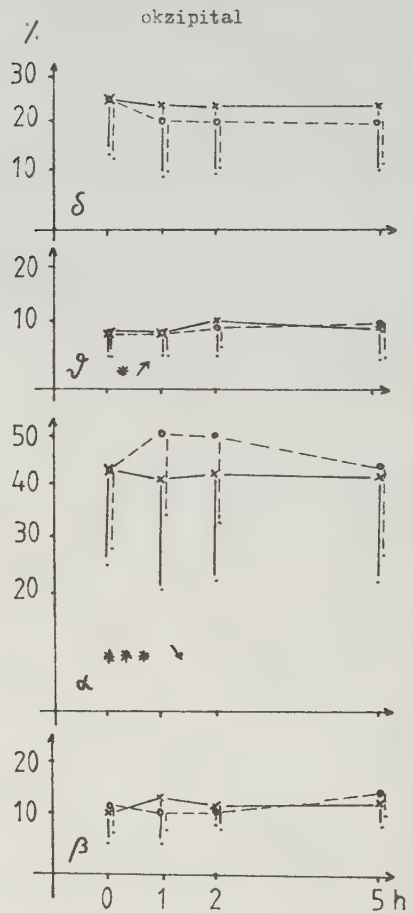
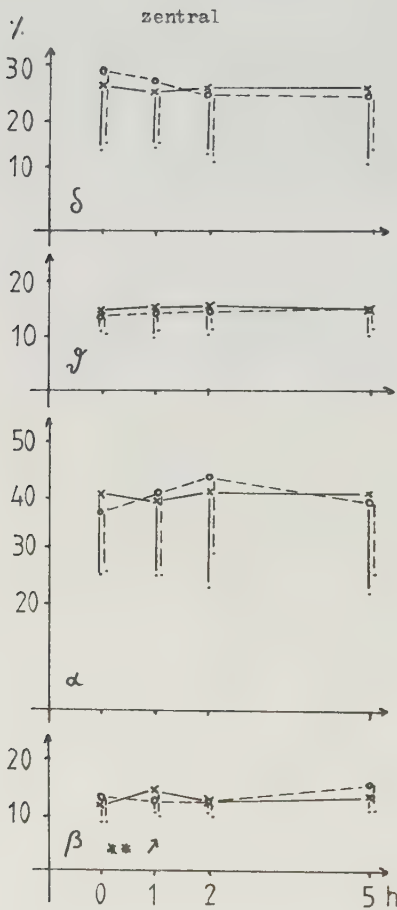


Abb. 2: Änderung der absoluten Powerwerte in den einzelnen Frequenzbereichen



DAN 2163

x ——— x

Taxilan

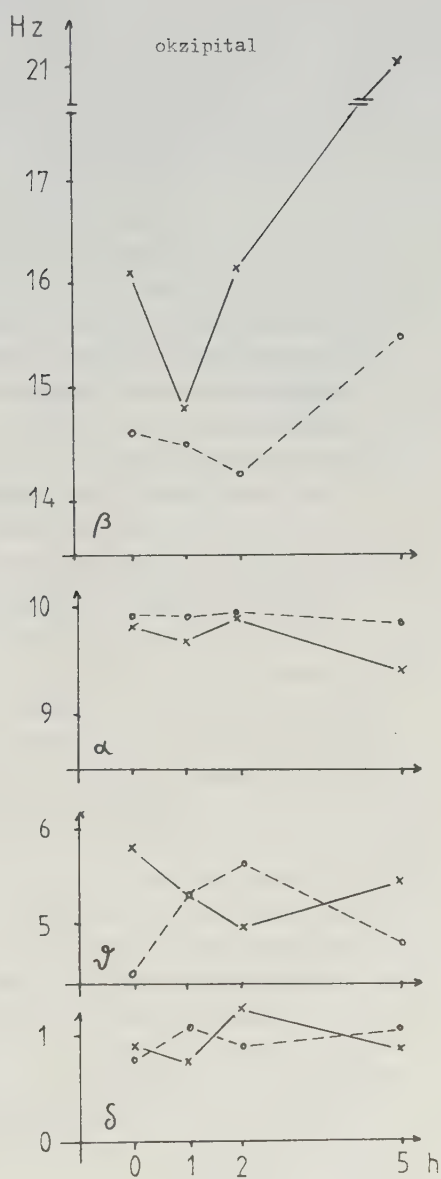
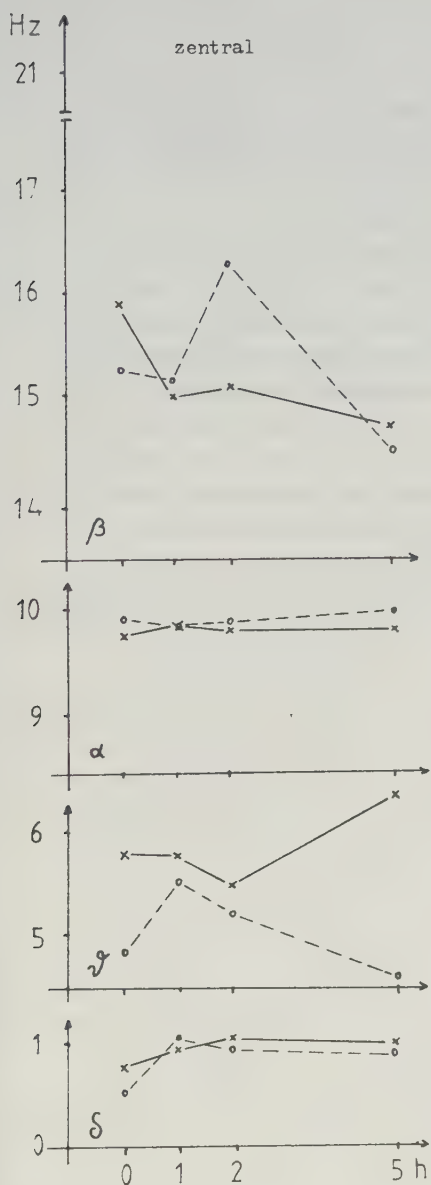
o - - - - o

* $p < 0.2$

** $p < 0.1$

*** $p < 0.05$

Abb.30: Änderung der relativen Powerwerte in den einzelnen Frequenzbereichen



DAN 2163

x — x

Taxilan

o - - o

Abb.31: Änderung der dominanten Frequenz in den einzelnen Frequenzbereichen

4.3.2.3. Beschreibung der Begleitsymptome bei den Versuchspersonen

Tabelle 47 Ergebnisse der v. Zerssen-Skalen (v. ZERSSSEN, 1970, 62)

Summe	0 h	5 h
Placebo	146	163
DAN 2163	152	227

Unter Placebo veränderten sich die Summenscores nicht signifikant, wohingegen sie unter DAN 2163 signifikant mit $p < 0,01$ zur 5. Stunde ansteigen.

Die Ausgangswerte der DAN 2163 und Placebo-Gruppe sind statistisch gleich; nach 5 h liegen die Summen bei DAN 2163 mit $p < 0,05$ höher. (Verwendet wurde der t-Test für unabhängige Stichproben).

8 von 10 Probanden erkannten DAN 2163 als Verum. Unter DAN 2163 gaben 9 von 10 Probanden zunehmende Müdigkeit mit einem Gipfel nach 2 bis 3 h an, nur einer fühlte sich völlig unbeeinflusst. 5 von 10 Probanden stellten unter Placebo keinerlei Veränderungen fest. Unter Placebo werden psychische Veränderungen vor allem dann festgestellt, wenn Placebo am ersten Untersuchungstag gegeben wurde. Hier sind die Teilnehmer stärker sensibilisiert, auf Veränderungen zu achten. Bei DAN 2163 wurden an psychischen Veränderungen außerdem Verlangsamung, Benommenheit und leichte Desorientiertheit bei drei bzw. zwei Probanden vermerkt. Vegetative Beschwerden traten auf in Form von Hitzewallungen (1), Kopfschmerzen (2) und Gangunsicherheit (1). Bei Einnahme von Placebo wurden zweimal Schwindel und einmal Akkommodationsstörungen angegeben. Bei keiner Versuchsperson mußte der Versuch abgebrochen oder die Wirkung medikamentös abgeschwächt werden. Extrapyramidale Nebenwirkungen drückten sich in leichter Form bei zwei Versuchspersonen durch Gangunsicherheit aus. Spätwirkungen wurden nicht festgestellt. Beachtlich ist, daß 3 Probanden so müde wurden, daß sie für 1-2 h einschliefen, meist nach dem Untersuchungszeitpunkt nach 2 Stunden.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der klinischen Ergebnisse

Die substituierten Benzamide bilden eine Gruppe von Psychopharmaka, deren klinische Wirkung in den letzten fünfzehn Jahren in zahlreichen Studien belegt wurde. Dabei erwiesen sich die einzelnen Substanzen, trotz ihrer verwandten chemischen Struktur, als sehr unterschiedlich. So ist Sulpirid ein schwaches Neuroleptikum mit antiautistischer und desinhibitorischer Wirkung bei chronischen Schizophrenien (MUNK-ANDERSON, 1983, 205). Umstritten ist der antidepressive Effekt bei niedrigeren Dosen. Aufgrund der Ergebnisse von NISKANEN, 1975, 211 und AYLWARD, 1980, 22, sollte man diese Wirkung jedoch anerkennen.

Sultoprid ist ein stark sedierendes Neuroleptikum, es gewinnt an Bedeutung in der Akutpsychiatrie bei Erregungszuständen unterschiedlicher Genese (ARGUERRA, 1983, 20).

Tiaprid ist nützlich bei der Behandlung alkoholischer Delire (AGRICOLA, 1982, 6), bei psychischen Erkrankungen älterer Menschen (TAILLEFER, 1983, 274), sowie bei verschiedenen Dyskinesien. Dabei ist vor allem die Beeinflussung neuroleptikabedingter Spätdyskinesien von höchster Bedeutung (FERRARI, 1981, 94). Verglichen mit anderen Präparaten bei gleichen Indikationen zeichnen sich alle Substanzen durch eine gute Verträglichkeit aus. Vor allem extrapyramidale Nebenwirkungen treten seltener auf. Da die substituierten Benzamide fast ausschließlich an zentralen Dopamin-Rezeptoren wirken, sind vegetative Nebenwirkungen ebenfalls selten. Klinische Probleme stellen sich zuweilen durch den starken Anstieg des Prolaktins (MÄNNISTÖ, 1978, 188).

Die Wirkungen der Benzamide können teilweise durch aus Tierversuchen gewonnenen Modellen erklärt werden. Sie wirken postsynaptisch an den Adenylcyclase-unabhängigen D2-Rezeptoren (KEBABIAN, 1979, 149). An den präsynaptischen D4-Rezeptoren wirken sie bereits in niedriger Konzentration und steigert dadurch Dopaminsynthese und -freisetzung. Dadurch wird der dosisabhängige Effekt von Sulpirid erklärt (SOKOLOFF, 1980, 261). Im Langzeitversuch fällt die Vermehrung der D2-Rezeptoren auf, Spätdyskinesien sind zu befürchten, obwohl die klinischen Ergebnisse

bisher dagegen sprechen. Substituierte Benzamide wirken, abgesehen von Tiaprid, bevorzugt im mesolimbischen System, deshalb sind die im Striatum lokalisierten extrapyramidalen Nebenwirkungen gering (SCATTON, 1979, 246).

Amisulprid ist ein neuartiges substituiertes Benzamid. Von Sultoprid unterscheidet es sich nur durch eine Aminogruppe in Position 4 des Benzolringes. Seit 1978 wird es in klinischen Studien untersucht. In der vorliegenden Studie wurde es mit dem bewährten mittelstarken Neuroleptikum Perazin, bezüglich seiner Wirkung auf akute Psychosen, verglichen. Durch französische Studien ist die desinhibitorische Wirkung in Dosen bis 300 mg/die bei chronischen Schizophrenien hinreichend belegt (SINGER, 1983, 258, PICHOT, 1983, 220). Deshalb erschien es uns interessant, eine höhere Dosis für die Behandlung einer produktiven Symptomatik einzusetzen und mit den Ergebnissen von PICHOT, 1983, 221, zu vergleichen.

Nur schwer auszuschließende Faktoren müssen bei der Auswertung der Ergebnisse bedacht werden.

1. Bei 5 von 15 Amisulprid-Patienten machte die Ausprägung der Psychose eine medikamentöse Behandlung vor Eintritt in die Studie unumgänglich. Dadurch werden die Ausgangswerte teilweise ungenau. Während der Studie konnte die Monotherapie jedoch eingehalten werden.
2. Durch die Zahl von sechs bewertenden Ärzten ist mit einer hohen Inter-Rater-Varianz zu rechnen
3. Frühe Abbrüche bei 4 Patienten erschweren die Beurteilung des Präparates ab der dritten Woche. Insbesondere kann anhand der Ergebnisse nicht ausreichend ermessen werden, ob die Wirkung von Amisulprid nachläßt.
4. Es bleiben bis Tag 28 vor allem therapieresistente Patienten im Programm, so daß eine Abnahme des Therapieerfolges zu diesem Zeitpunkt vorgetäuscht wird.

In den psychometrischen Tests kommt zum Ausdruck, daß Amisulprid in der therapeutischen Wirkung Perazin leicht überlegen ist. Beide Präparate zeigen eine signifikante Besserung bereits nach 5 bis 7 Tagen. Gegenüber Perazin zeigt Amisulprid eine signifikant stärkere antihallu-

zinatorische Wirkung (AMP, $p < 0,05$). Damit ist die gute Wirkung auf eine produktive Symptomatik bewiesen. Eine antidepressive Wirkung ist vorhanden, sie fällt aber gleichstark wie die von Perazin aus. Allerdings lag die Dosis immer über der neuroleptischen Schwelle, so daß thymoleptische Eigenschaften hinter den neuroleptischen zurücktreten. Schon nach einer Woche sind 10 von 12 Syndromen des AMP signifikant gebessert, besonders eindrucksvoll war die Wirkung auf Ambivalenz, Wahrnehmung, Inkohärenz und Wahneinfälle. Die nicht sedierende Wirkung von Amisulprid kommt dadurch zum Ausdruck, daß Schlafstörungen wohl durch Perazin, aber nicht durch Amisulprid gebessert werden. Die Besserung der Score-Werte im BPRS weisen ebenfalls auf die Überlegenheit von Amisulprid hin. Signifikant stärker war die Wirkung auf das ängstlich-depressive Syndrom ($p < 0,05$). Auch die Feindseligkeit wird deutlicher reduziert. Perazin wirkte etwa 2 Tage eher als Amisulprid, ab Tag 7 bleiben die Werte jedoch konstant, so daß in der zweiten und dritten Woche Amisulprid besser abschneidet. An Tag 21 zeigt auch der CGI eine signifikante Überlegenheit ($p < 0,01$) von Amisulprid gegenüber Perazin, wohingegen die Bewertung im NGI gleich ausfällt. Wie in den Studien von DORONDEL, 1982, 85 und PICHOT, 1983, 220, ergibt sich für Amisulprid eine gute antipsychotische Wirkung, die stärker als die von Sulpirid einzustufen ist.

Mit dieser stärkeren Wirkung muß aber eine schlechtere Verträglichkeit in Kauf genommen werden. In den Skalen zur Extrapyramidalmotorik liegen die Scores der Amisulprid-Patienten höher als die von Perazin, besonders in der zweiten und dritten Woche. Hypokinetische Dyskinesien traten in beiden Gruppen bei jeweils 10 Patienten auf. Akathisie war mit 5:1 aber unter Amisulprid häufiger. Frühdyskinesien wurden in beiden Gruppen nicht beobachtet. Im Vergleich zu unserer Studie Amisulprid versus Haloperidol (HIPPIUS, 1981, 124) finden sich diesmal mehr extrapyramidale Nebenwirkungen, allerdings ist Perazin ein vergleichbar gut verträgliches Neuroleptikum. Als psychische Nebenwirkung trat bei zwei Patienten ein akuter Erregungszustand auf, dies ist auch von anderen Benzamiden bekannt (GALASSI, 1976, 103).

Eine genaue Analyse der biologischen Wirkung ergab aufschlußreiche Ergebnisse. So fiel zum Beispiel ein signifikanter Blutdruckabfall unter beiden Medikamenten auf, der bei einigen Patienten behandlungsbedürftig wurde. Für Amisulprid wurde dies noch nicht berichtet, ist aber von anderen Benzamiden bekannt.

Auch die Herzfrequenz nimmt unter Amisulprid signifikant ab. Aus beiden resultiert eine Abnahme des Herzminutenvolumens. In bezug auf die Lebertoxizität beweist Amisulprid eine ausgezeichnete Verträglichkeit mit signifikant niedrigeren GPT Werten an Tag 21 ($p < 0,05$).

Der Einfluß auf das hämatopoetische System kann in 3 Wochen nicht ausreichend beurteilt werden. Die Leukozytenzahlen nahmen immerhin unter beiden Medikamenten um $1000/\mu m^3$ innerhalb 3 Wochen ab. Der aus anderen Studien bekannte Prolaktinanstieg wurde auch in dieser Studie deutlich. Allerdings unterschied er sich nicht signifikant von dem der Perazin-Patienten. Bei Frauen war dieser Effekt deutlicher. Klinisch traten dadurch keine Nebenwirkungen auf. Im Gegensatz zu den Untersuchungen von PICHOT, 1983, 220, konnten wir nicht feststellen, daß der PRL-Spiegel nach 3 Wochen wieder auf ein niedrigeres Niveau zurückgeht. Auffällig ist der signifikante Cholesterinanstieg, der schon in einem Teil der Tierversuche beobachtet wurde (LAVILLE, 1978, 163).

Amisulprid zeigt also eine gute antipsychotische Wirkung, hat aber auch mittelstarke Nebenwirkungen zu verzeichnen. Unter den anderen Benzamiden ist es am ehesten Sulpirid zu vergleichen, gegenüber dem es aber eine stärkere neuroleptische Wirkung besitzt. Amisulprid wirkt nicht sedierend. Über den dosisabhängigen Effekt können wir keine Aussage machen, da wir mit 400-600 mg/die bzw. 6-9 mg/kg therapierten, wo eindeutig die neuroleptische Wirkung im Vordergrund steht. In seiner klinischen Wirkung kann man es bei dieser Dosierung den mittelstarken Neuroleptika zuordnen, vergleichbar mit Substanzen wie Chlorpromazin und Triflupromazin.

Eine Einordnung zwischen die Neuroleptiques des inhibiteurs und die Neuroleptiques majeurs erscheint gerechtfertigt, wie sie LECRUBIER, 1982, 164, vorschlug. Im Gegensatz zu LEMOINE, 1983, 172, (1200-1600 mg/die)

benötigten wir eine geringere Dosis für den neuroleptischen Effekt. Bei 900 mg/die stellte PICHOT, 1983, 221, sogar eine dem Haloperidol (20 mg/die) überlegene Wirkung fest.

Da zusätzlich eine antidepressive desinhibitorische Wirkung besteht, ist es dennoch vielleicht sinnvoller, Amisulprid bei chronischen Schizophrenien mit Defektsymptomatik einzusetzen (100-200 mg/die), denn bei akuten produktiven Psychosen besteht die Gefahr Erregungszustände auszulösen, wie auch wir sie beobachteten. Ob sich das Medikament zur Dauertherapie eignet, kann noch nicht beurteilt werden.

Weitere Studien müssen belegen, ob sich andere potentielle Wirkungen von Amisulprid unter standardisierten Bedingungen bestätigen lassen. Dies gilt zum Beispiel für

- a) akute Manie (BORENSTEIN, 1979, 43) mit einem sedierenden Effekt ab 900 mg/die (ähnlich wie Sultoprid)
- b) Indikationen in der Kinderpsychiatrie (NISSEN, 1982, 213)
- c) einen direkten Vergleich mit Sulpirid in einer Doppelblindstudie bei chronischen Defekt-Schizophrenien

Allerdings können Hoffnungen nicht erfüllt werden, mit Amisulprid über ein starkes Neuroleptikum ohne extrapyramidale Nebenwirkungen zu verfügen. Wie bei den meisten anderen Klassen von Neuroleptika steigen diese Nebenwirkungen mit der neuroleptischen Wirkung an. Für die Benzamide Sultoprid und Cleboprid ist dies noch deutlicher.

5.2. Diskussion der EEG - Ergebnisse

Die Powerspektrumanalyse ist in den letzten 15 Jahren zu einer bewährten Methode geworden, Medikamentenwirkungen anhand quantitativer Auswertung des EEGs zu objektivieren und neue Wirkstoffe mit Hilfe ihres EEG-Profiles bekannten Wirkstoffgruppen zuzuordnen (ITIL, 1972, 136 und HERRMANN, 1982, 123). Allerdings stellt sich die Frage, inwieweit die üblichen Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen nach einmaliger oraler Dosis aussagekräftig genug sind, die Wirkung eines Medikaments an einer Patientenpopulation im voraus zu bestimmen. Zum anderen ist

nach wie vor nicht geklärt, ob sich in den EEG-Ableitungen wirklich eine spezifische Medikamentenwirkung ausdrückt, oder ob sie lediglich Indikator von Vigilanzschwankungen sind (BENTE, 1979, 32).

Auch in Langzeituntersuchungen wurden EEG-Veränderungen quantitativ untersucht (VOLLMER, 1982, 283 und AKPINAR, 1972, 10). Manchmal traten die Veränderungen während der ersten Woche auf (VOLLMER, 1982, 283), andere Male erst nach 12 Wochen (SALETU, 1976, 241). In unserer Studie werden sie nach 2-3 Wochen deutlich.

Die Modelle für die Auswertung stammen aus der System- und Signaltheorie (DIEKMANN, 1978, 82). Weiterhin ungeklärt ist die Frage der Frequenzbandeinteilung (KUBICKI, 1980, 155). Unserer Ansicht nach sind die interindividuellen Unterschiede zu groß, um eine neue Einteilung gegen die bewährte klinische zu setzen, um das Spektrum mit möglichst wenig Faktoren komplett abdecken zu können. Entscheidender wird es sein, davon abzukommen, nur okzipital abzuleiten. Es müßten stets auch frontale und parietale Ableitungen miteinbezogen werden, um die Substanzen besser differenzieren zu können. Der nächste Schritt ist sicherlich das "Scalp mapping", wie es von Lehmann, 1984, 171 vorgeschlagen wird.

Zieht man nun die in der vorliegenden Untersuchung so unterschiedlichen Ergebnisse der Kurzzeit- und der Langzeitstudie in Betracht, so ergeben sich verschiedene Interpretationsmöglichkeiten:

1. Die EEGs der psychotischen Patienten haben in der Literatur unterschiedliche Ausgangswerte (KEMALI, 1980, 151 und SMALL, 1965, 259). Die erste Gruppe fand bei Schizophrenen die relativen Powerwerte in alpha und delta höher; die zweite Gruppe fand im Vergleich zu Gesunden mehr Power in frontalen, weniger in okzipitalen Ableitungen, außerdem höhere Werte bei den harmonischen Vielfachen der dominanten alpha-Frequenz.
2. In der Gruppe der Schizophrenen ist trotz Wash-out-Periode nicht auszuschließen, daß andere Medikamente noch wirksam sind, vielleicht sogar die EEG-Generatoren für immer verändert haben. In der Patientengruppe fanden sich chronisch schizophrene Patienten, die bereits bis sechs stationäre Aufenthalte hinter sich hatten, sowie auch erstmalig

behandelte Kranke. Vergleicht man die beiden Gruppen statistisch, ergeben sich jedoch keine Unterschiede.

3. Vergleicht man die mit einer Dosis von 200 mg erreichten Ergebnisse mit der Arbeit von GRÜNBERGER, 1984, 113, so finden wir bei dieser Art von Studie dieselben Ergebnisse, bei einer höheren Dosierung - Grünberger untersuchte nur Dosen bis 100 mg - ein für Neuroleptika typisches Profil zu finden, mit der einschränkenden Bemerkung, daß dieses Profil nicht unbedingt als mit Imipramin verwandt gewertet werden muß. Es ist nicht auszuschließen, daß bei noch höherer Dosierung nicht doch schließlich ein Neuroleptika-Muster entdeckt wird. Deshalb lassen sich die Ergebnisse vielleicht so interpretieren, daß Amisulprid erst in höheren Dosen neuroleptisch wirkt, dagegen in niedrigeren antidepressiv.

Für Sulpirid, der klinisch wichtigsten Substanz der Benzamide, fand Herrmann, 1982, 123, daß es bei 800 mg eher thymoleptisch, bei 400 und 200 mg neuroleptisch und mit 100 mg wieder eher ein thymoleptisches Profil zeigt. Dieses Ergebnis ist nicht mit unserem vereinbar, da Amisulprid in gleicher Dosis eher neuroleptisch wirkt als Sulpirid. SAITO, 1982, 240, fand bei 8 normalen Versuchspersonen mit 200 mg Sulpirid zweimal ein neuroleptisches, dreimal ein thymoleptisches Profil und dreimal das eines Psychostimulans. Nach 3 h waren die Veränderungen maximal.

Demgegenüber fanden wir in unserer Untersuchung ein sehr einheitliches Profil, so daß keine Einteilung in Subgruppen erfolgen muß.

Eine Aufteilung der Patientengruppe nach Alter, Behandlungserfolg, Dosierung und Zahl der stationären Aufenthalte führte in den jeweiligen Gruppen zu keinen signifikanten Unterschieden.

6. Zusammenfassung

30 Patienten mit akut psychotischer Symptomatik wurden in einer Doppelblindstudie mit Perazin und Amisulprid behandelt, einem neuen Neuroleptikum aus der Gruppe der substituierten Benzamide. Die bezüglich Alter, Vorbehandlung und Dauer der Erkrankung homogenen Gruppen wurden durchschnittlich 24 Tage ohne Zusatzmedikation behandelt, und der therapeutische Effekt mit den psychometrischen Tests AMP 3+4, BPRS, CGI und NGI beurteilt.

Die tägliche Dosis lag unter Amisulprid bei 476 mg bzw. 7,18 mg/kg, unter Perazin bei 482 mg bzw. 6.93 mg/kg, sie wurde im Laufe der Behandlung gesteigert. Wegen der geringen Halbwertszeit der Substanzen waren vier tägliche Verordnungen notwendig. Die akut psychotische Symptomatik verhinderte bei jeweils 5 Patienten die Einhaltung einer Wash-out-Periode. Die biologische Wirkung wurde durch zahlreiche Laborparameter dokumentiert. Ergebnisse einer begleitenden Pharmako-EEG-Studie werden am Ende dargestellt.

Folgende Ergebnisse sind hervorzuheben:

1. Beide Präparate zeigten im AMP eine signifikante Besserung zahlreicher Symptome wie Wahnstimmung, Wahnwahrnehmung und Inkohärenz. Amisulprid zeigt eine signifikant stärkere antihalluzinatorische Wirkung als Perazin. Beide Medikamente besserten das gehemmt-depressive Syndrom, sowie paranoide Ideen und Hypochondrie.
2. Im BPRS und CGI ist Amisulprid an Tag 21 signifikant besser bei Wirkung auf Angst, Depression und Hostilität. Perazin wirkt etwas schneller, kann aber ab Tag 7 die Symptomatik nicht weiter bessern, so daß die Überlegenheit von Amisulprid in der 2. und 3. Behandlungswoche zum Ausdruck kommt.
3. Amisulprid wirkt nicht sedierend.
4. Extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen traten häufiger in der Amisulprid-Gruppe auf als unter Perazin. Es mußte mehr Biperiden verordnet werden. Das Ausmaß dieser Nebenwirkungen ist als mäßig anzusehen. Die Ausprägung korreliert mit der Dosis.

5. Der Therapieerfolg lautet unter Amisulprid: 8 gut, 4 mäßig; unter Perazin: 1 sehr gut, 5 gut, 5 mäßig, 2 ohne Erfolg (ohne 3 bzw. 2 Abbrüche).
6. Beide Medikamente zeigten einen blutdrucksenkenden Effekt, Amisulprid auch eine bradykarde Wirkung. EKG und Leberenzyme bewiesen einen gegenüber Perazin geringeren kardio- und hepatotoxischen Effekt. Leukozyten wurden durch beide Substanzen vermindert.
7. In Bezug auf Anstieg des Serum-Prolaktins unterschied sich Amisulprid nicht von Perazin. Immerhin stiegen die Werte auf das 2 bis 2 1/2 -fache der Ausgangswerte an. Unter Amisulprid kam es zu einem signifikanten Anstieg von Cholesterin. Kreatinin und Körpergewicht stiegen nur bei den Perazin-Patienten signifikant an.
8. Beide Substanzen wurden von den Patienten als gut verträglich bezeichnet.

Damit zeigt Amisulprid eine deutliche neuroleptische Wirkung mit mäßigen Nebenwirkungen bei einer Dosis von 400 - 600 mg/die. Die Wirkung ist stärker als die von Sulpirid. Die nicht sedierende und desinhibitorische Wirkung machten Amisulprid zu einer interessanten Substanz zur Behandlung chronischer Schizophrenien mit Defektsymptomatik. Diese Studie beweist auch eine zufriedenstellende Wirkung bei akuten Psychosen.

Begleitend zu dieser Untersuchung wurden qualitative und quantitative EEG-Analysen in einer Gruppe von 19 Patienten und in einer Gruppe von 10 freiwilligen Versuchspersonen durchgeführt. Die Patienten erhielten in einer Doppelblindstudie während 28 Tagen 200 - 800 mg Perazin oder Amisulprid (EEG-Ableitungen an den Tagen 0, 7, 14, 21, 28). Die Probandengruppe erhielt nach einem Crossover-Design an einem Untersuchungstag Placebo und am anderen 200 mg Amisulprid in einmaliger oraler Dosis. Es wurden zentral abgeleitet C4 - A2, okzipital O2 - A2 nach 0, 1, 2 und 5 Stunden. Die Auswertung erfolgte qualitativ nach visueller Analyse der gezeichneten Powerspektren und quantitativ durch Anwendung des Friedman-Tests auf die Parameter zu den einzelnen Frequenzbereichen. Beide Methoden führten zu jeweils den gleichen Ergebnissen.

In der Patientengruppe sank die delta-Power zentral signifikant, theta- und beta-Power stiegen gering an, die alpha-Power nahm signifikant zu. Okzipital kam es zu einer signifikanten Erhöhung der alpha-Power. Die Ergebnisse sind identisch mit denen einer Vorstudie von 1981 und stellen das Pharmako-EEG-Profil von Amisulprid dar.

Danach läßt es sich in die Gruppe der Major neuroleptics nach ITIL einordnen zu Substanzen wie Thiotixen oder Butaperazin. In der Studie nach einmaliger oraler Gabe ergab sich nach Differenzbildung zu den Placeboergebnissen ein gänzlich verschiedenes Profil mit signifikanter Erhöhung von delta, theta und beta zentral und alpha-Abnahme okzipital, ein dem Imipramin oder Promethazin ähnliches Profil. Wir schließen aus diesem Unterschied, daß die Einordnung von neuen Substanzen nach C-EEG-Studien mit einmaliger oraler Dosis in diesem Falle nicht ausreichte, die klinische Wirkung zu bestimmen.

Herrn Professor Hippus möchte ich für die Aufnahme als Doktorand an der Universitäts-Nervenklinik München danken.

Herrn Dr. E.Rüther, Ltd. Oberarzt der Klinik, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Beratung in allen Fragen der Planung, Durchführung und Abfassung der Arbeit, sowie für die Anregungen durch sein Doktorandenseminar.

Herrn Dr. E.Eben, Assistent der Klinik, danke ich für die freundliche Unterstützung, Beratung und Diskussion zu allen Problemen meiner Arbeit.

Weiteren Dank aussprechen möchte ich

Frau Dr. D.Dieterle, Dipl.Psych.,

Herrn Dr. Scherer, Assistent der Klinik

und der Station O-3, die mir ebenfalls bei der Arbeit behilflich waren.

Der Firma Schürholz GMBH, München, sei Dank ausgesprochen für die Unterstützung bei der Literatursuche und Bereitstellung der Amisulprid Muster.

Literaturverzeichnis

- 1) ABE, K.; SUZUKI, T.
Sulpiride in stupor
Psychopharmacology 1972,10:91-92
- 2) ABE, K.
Sulpiride in schoolphobia
Psychiat.Clin. 1976,8:95-98
- 3) ABT, K.
Statistical problems in the analysis of comparative
pharmaco-EEG trials
Pharmacopsychiatry 1979,12:228-236
- 4) ABT, K.
Significance testing of many variables: problems
and solutions, in: IPEG-Symposium pharmaco-EEG
Hannover, 1.-3. Juli 1982
- 5) ADACHI, M.
Clinical trial of sulpiride in the gynecological field
Med.Treatment 1975,8,(1):57-69
- 6) AGRICOLA, R.; MAZARINO, M.; URANI, R.; GALLO, V.;
GROSSI, R.
Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome
with carbamazepine: a double blind study with
tiapride
J.Int.Med.Res. 1982,15,(4):328-333
- 7) AHN, H.S.; GARDNER, E.; MAKMAN, M.H.
Anterior pituitary adenylate-cyclase stimulation by
dopamine and other monoamines
Eur.J.Pharmacol. 1979,53:313-317
- 8) AHRENHEIM, J.C.
Metoclopramide and tremor
Am.Int.Med. 1982,97,(4):621
- 9) AHTEE, L.; BUNCOMBE, G.
Metoclopramide induces catalepsy and increases
striatal HVA content in mice
Acta Pharmacol.Toxicol. 1974,28:429-433
- 10) AKPINAR, S.; ITIL, T.M.; HOLDEN, J.M.C.; HSU, W.
Qualitative and quantitative EEG changes of intra-
muscular thiothixene and trifluoperazine in chronic
schizophrenia
Psychiat.Clin 1972,5:289-299
- 11) ALBERTINI, F.
A propos des névroses post-traumatiques et de
leur traitement. Intérêt du Dogmatil^R
J.Med.Chir.Prat. 1976,147,(10):539-543
- 12) ALBORT, G.; BOISSON, J.
Le traitement des ulcères gastro-duodéniques par
le sulpiride
Acta Hepatogastroenterologia 1969,5:119-129

- 13) AMSTASSIADES, J.
Le glaucome psychosomatique.
Conférence neuropsych. d'Europe Sud-Est sur la
médecine psychomatique. Thessaloniki, 8.11. Okto-
ber 1975
- 14) AMAKASU, T.; MAJIMA, T.
Comparison of therapeutic effects of FK 880 and
perphenazine in schizophrenia by a double-blind
controlled study
Zent.Med.J. 1973,19:239-249
- 15) ANDERSON, J.D.; DAY, M.D.; WATSON, J.K.
Potentiation by metoclopramide of responses to
cholinergic nerve stimulation in the isolated gastr.
fund.prep. of the rat
J Pharm.Parmacol 1977,29:53-54
- 16) ANGELI, S.; FOUGERE, P.
Utilisation du tiapride dans les pphases aiguës des
toxicomanies
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(42):2488-2491
- 17) ANGELUCCI, L.; VALERI, P.; PALMERY, M.;
PATACCHIOLI, F.R.
Sulpiride and pituitary-adrenal activity in mice
and rats
in:Spano,Milano 1979,p.243-254
- 18) ANGRIST, B.M.
The neurobiologically active benzamides and related
compounds: Some historical aspects
in Stanley, New York 1982,p.1-7
- 19) ANSSEAU, M.; COLLARD, J.
De la réalité du pouvoir antidépresseur des benzamides
A propos d'un cas
Feuillets Psych. Liège 1982,15,(4):328-333
- 20) ARGUERRA, P.; BULTEAU, J.; SALERIER, J.P.
Etude comparative des effets du sultopride et de
l'halopéridol dans les états d'agitation
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(25):1928-1932
- 21) ASADA, S.
Etude des effets cliniques du sulpiride et de la
perphenazine chez 82 schizophréniques par la
méthode du double aveugle
L'Encéphale, 1976,11:73-78
- 22) AYLWARD, M.; MADDOCK, J.; DEWLAND, P.M.; LEWIS, P.A.
Sulpiride in depressive illness: A controlled clinical
comparison of sulpiride and amitriptyline in patients
with primary depressive illness
Mét. of Biol.Psych.Section of the World Psychiatric
Association 11.-12. September 1980
- 23) BAKKE, O.M.; SEGURA, J.
The absorption and elimination of metoclopramide
in three animal species
J.Pharm.Pharmacol. 1976,28,(1):32-39

- 24) BARRETT, R.J.; GRINOS, J.Z.; LOKHANDWALA, M.H.
Evaluation of peripheral dopamine receptor blocking activity of sulpiride
Europ.J.Pharmacol. 1982,78:273-281
- 25) BATEMAN, D.N.; KAHN, C.; DAVIES, D.S.
The pharmacokinetics of metoclopramide in man with observation in the dog
Brit.J.Clin.Pharmac. 1980,9:371-377
- 26) BATEMAN, D.N.
Pharmacokinetics and metabolism of the benzamides in: Stanley, New York 1982,p.143-162
- 27) BELKAKIA, A.; BOUZOUITA, H.
Essai thérapeutique du tiapride en ORL
Sem.Hôp.Paris 1978,54,(18):621-624
- 28) BELLOMO, L.E.; FERNANDEZ, H.
Investigacion a doble ensayo ciego de la sulprida en pacientes psicoticos
Minerva Psych.Argentina 1972,18:29-50
- 29) BENAKIS, A.; REY, C.
Etude autoradiographique du sulpiride C14 chez la souris et le rat.Localisation spécifique au niveau de l'hypophyse du rat après administration unique et répétées
J.Pharm.Paris 1976,3:367-378
- 30) BENEZET, P.; CLOUCHET, C.
Tiapride et douleur chez l'amputé
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(38):2203-2205
- 31) BENKERT, O.; HIPPIUS, H.
Psychiatrische Pharmakotherapie
3.Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1980
- 32) BENTE, D.
Vigilance and evaluation of psychotropic drug effects on EEG
Pharmacopsychiar., 1979,12:137-147
- 33) BERRY, K.; GORLETT, E.L.; BELLET, S.
The use of pronesthyl in the treatment of ectopic rhythms
Am.J.Med. 1951,11:431-441
- 34) BESANCON, G.; CANEVET, C.
Remarques cliniques et psychopathologiques sur l'intérêt des drogues psychotropes dans le traitement des rectocolites hémorragiques (a propos de 70 cas)
Psychol.Med. 1982,14,(6):877-890
- 35) BJERKENSTEDT, L.; HARN, C.; SEDVALL, G.
Effect of sulpiride on monoaminergic mechanisms of psychotic woman
Psychopharmacology 1979,64:135-139
- 36) BLANCO, J.M.; SANCHEZ, J.C.; DIAZ, J.A.; ZUBIA, B.J.
Ensayo clinico con dogmatil y placebo en esquizo-frenicos chronicos; estudio de 89 enfermos con

aplicacion de la escala di Harris, Setemendia
y Willems
Arch.de Neurobiol 1972,35:3-22

- 37) BLAU, J.N.
A plain man's guide to the management of migraine
Brit.Med.J. 1982,284,(6322):1095-1097
- 38) BOCCADORO, B; LEONARDI, L.; CALVARI, A.R.
Influence of sulpiride on gastrointestinal motility
Arzneimittel-Forschung 1972,25,(2):905-916
- 39) BORELLI, S.
Haut und Psyche. Gedanken zur Psychodermatologie
und Aspekte zur Therapie mit Psychopharmaka in
der Dermatologie
Musik und Medizin 1976,(7):12-18
- 40) BORENSTEIN, P.; BLES, G.
Effets chimiques et EEG du mëtoclopramide
Psych.Therap. 1965,20:957-995
- 41) BORENSTEIN, P.; CHAMPION, C.; CUJO, P.; GEKIERE, F.;
OLIVENSTEIN, C.
Un psychotrope original: Le sulpride
Sem.Hôp.Paris 1969,45:1301-1314
- 42) BORENSTEIN, P.; CUJO, P.; SORET, C.
Etude clinique et EEG du sultoride en psychiatrie
Sem.Hôp.Paris 1976,52,(42B):81-88
- 43) BORENSTEIN, P.
Etude neurophysiologique comparé de trois O-anis-
amides substitués: Sulpiride, sultopride, DAN2163
1979 (unveröffentlicht) firmenintern Lab.Delagrance
- 44) BORENSTEIN, P.
Etude EEG du DAN2163
1982 (unveröffentlicht) firmenintern Lab.Delagrance
- 45) BOUVIER, C.; MAWQUIN, A.; AMIEUX, M.C.
Indications psychiatriques du sulpiride
J.Med.Lyon 1971,1206:512-533
- 46) BOYER, P.
Evaluation of the desinhibitory effect of some
neuroleptics at low doses in controlled trials
S 436 p.109 in:VII World Congr.of Psych., Vienna
11.-16. Juli 1983
- 47) BRAMBILLA, F.; GUARESCHI-CAZZULLO, A.; MUSETTI, C.
und L.; NOBILE, P.
Growth hormone secretion in mentally disturbed
children treated with sulpiride
in:Spano, Milano 1979,p.221-230
- 48) BRATFOSS, O.; HAUG, J.O.
Comparison of sulpiride and chlorpromazine in
psychosis: A double-blind multicenter study
Acta Psych.Scand. 1979,60:1-9

- 49) BRES, J.; BRESSOLLE, F.; MONSONCLES, D.; BLANCHIN, M.D.
Pharmacocinétiques chez l'homme en prise unique
du sultopride, du sulpiride et de ses homologues
N-Méthyl et N-propyl
Clermont-Ferrand, 1.-3. April 1982 Vol.2:334-345
Comm.1er Congr.Europ.Biopharm. et Pharmacocinétique
- 50) BRESSOLLE, F.; BRES, J.; BRUN, S.
Dosage des médicaments par spectrophotométrie
I.Sulpiride et autres benzamides
J. Chromatograph. 1979,174,(2):421-423
- 51) BROSTEANU, E.R.; FLORU, L.
Untersuchung der visuell evozierten Potentiale bei
schizophrenen Patienten unter einer Behandlung
mit Sulpirid
Arzneimittel-Forschung 1980,30:1306-1309
- 52) BRUNNER, H.; CRAISY, J.L.
Thérapeutique et efficacité et tolérance
de DAN 2163 bei der Behandlung von Hemmung
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab.Delangrange
- 53) BURCHARD, J.M.; GROS, L.; KEMPE, P.
Sulpirid: Stationäre und ambulante Behandlung mit
Sulpirid psychiatrischer Patienten. Doppelblindun-
tersuchung des Wirkungsspektrums
Clin.Pharm.Ther.Tox. 1972,6:266-268
- 54) BURT, D.; CREESE, J.; SNYDER, S.
Antischizophrenic drug: Chronic treatment elevates
dopamine receptor binding in brain
Science 1977,196:326-328
- 55) CARLSON, H.E.; BRIGG, J.E.; McCALLUM, R.W.
Stimulation of prolactin secretion by metoclopramide
in the rat
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1977,154:475-478
- 56) CASEY, D.E.; GERLACH, J.E.; SIMMELSGAARD, H.
Sulpiride in tardive dyskinesia
Psychopharmacology 1979,66:73-77
- 57) CASSAN, P.
Comment prescrire le tiapridal^R dans les céphalgies
et autres algies
Sem.Hôp.Paris 1978,54,(15):571-574
- 58) CASSANO, G.B.; CASTROGIOVANNI, P.; CONTI, S.
Sulpiride versus haloperidol in schizophrenia: A
double-blind comparative trial
Chur.Ther.Res. 1975,17:189-201
- CAZZATO, G.; GIOSEFFI, M.; TERRE, P.; COPPOLA, N.
Prevenzione e terapia del delirium tremens con
tiapride e chlordesmethyldiazepam
Riv.Neurol. 1982,52,(6):331-342
- 59) CETTERIO, A.; FAGGI, C.; PINELLI, P.
Efficacy of lithium and tiapride association in a
case of tardive dyskinesia
Pharmacology 1982,24,(1):129

- 60) CHEVALIER, G.; DESSERTENUE, P.; PELLETIER, P.
Nouvelle possibilité thérapeutique en pratique
gériatrique
Sem.Hôp.Paris 1978,54:878-880
- 61) CHEVREL, B.
Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par le
dogmazil[®]
Med.Chir.Dig. 1982,11,(6):447-451
- 62) CIPS,
Collegium internationale psychiatriae scalarum
Hrsg.: Beltz Test GmbH, 2.Aufl., Weinheim 1981
- 63) COLLARD, J.
Le sulpiride: un neuroleptique singulier anti-auti-
stique et thymoanaleptique
Sem.Hôp.Paris 1969,45,(48):3028-3031
- 64) CORMIER; P.
Utilisation d'un neuroleptique sédatif, le sultopride,
dans le cadre d'un syndrome de Korsakoff post-
traumatique chez un adulte jeune
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(20):1556-1557
- 65) CORSINI, G.U.; DEL IMPO, M.; CIANCHETTI, C.; MONGONI, A.
Sulpiride as a specific antagonist of low dose
effects of apomorphine in man
Psychopharmacology 1976,47:169-173
- 66) COSTA E SILVA; P.
Le tiapride en gérontopsychiatrie
Ann.Med.Psychol. 1982,140,(10):1108-1114
- 67) COSTA E SILVA; P.
Evaluation clinique du GRI 1665 3n état dépressif
S 1091,p.237 in World Congr.Psych.Vienna 11.-16.
Juli 1983
- 68) COSTALL; B.; NAYLOR, B.J.; QUEEN, R.T.
Investigation into the nature of the peri-oral
movements induced by apomorphine
Eur.J.Pharmacol. 1977,45:357-367
- 69) COSTALL, B.; FORTUNE, D.h.; NAYLOR, R.J.
Differential activities of some benzamide derivatives
on peripheral and intracerebral administration
J.Pharm.Pharmacol. 1978,30:796-799
- 70) COURRIER, A.; DURY, P.; ARBOGAST, J.
Utilisation du tiapride en médecine interne
Sem.Hôp.Paris 1978,54:733-737
- 71) CREESE; J.; SNYDER, S.H.
Nigrostriatal lesions enhance striatal 3H-apomorphine
and 3H-spiroperidol binding
Eur.J.Pharmacol. 1979,56:277-281
- 72) CRONEN, M.J.; CHIUNG, C.Y.; BEACH, J.E.; FAURE, N.;
GOLDSMITH, P.C.; WIENER, R.I.
Dopamine receptors on prolactin secreting cells
in: McLeod,R.N.; Scapagnini,U.: Central and peri-
pheral regulation of prolactin New York 1980, p.43-58

- 73) CZANDA, E.; FORMADI, F.
Expérience clinique du tiapride dans le traitement
des syndromes extrapyramidaux
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(45),2647-2650
- 74) D'AMATO, C.C.
Primi risultati del trattamento dei sindromi schizo-
frenici con sulpiride
Acta Neurologica (NAPOLI) 1973,28:714-729
- 75) DEBELJUK, L.; DOSHAL, H.; ROZADOS, R.; GUITELMAN, A.
Effect of sulpiride in prolactin release by rat
pituitaries in vitro
Experientia 1974,30:1355-1356
- 76) DELITALA, G.; STUBBS, W.A.; JONES, T.A.; THORNER, M.O.;
BESSER, G.M.
Action of dopamine receptor agonists and antago-
nists and a serotonin antagonist on prolactin re-
lease from isolated rat pituitary cell colonies
J.Endocrinol. 1979,81,(2):121-126
- 77) DELTEIL, P.
Table ronde sur le sulpiride. Psychiatrie. Psychoses.
Lille Médical Actualités, Vol.23,1972
- 78) DE MAIO, D.; CAPONERI, M.A.; CICHETTI, V.; MELLADO, C.;
SAEGHI, G.
Sulpiride and extrapyramidal syndromes in chronic
heroin addiction
Neuropsychobiology 1978,4:36-39
- 79) DE MAIO, D.; SAEGHI, G.;
Psychopathology of body awareness: Experience
with sulpiride in heroin addicts and headache
sufferers
in Stanley: New York 1982, p.231-243
- 80) DENIKER, P.
Classification des médicaments psychotropes en
vue de leurs indications
Entretiens de Bichat Thérapeutiques Expansion
Scientifique
Ed.Paris 1977:258-262
- 81) DEREUX, Y.
Etude EEG du DAN 2163
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrangé
- 82) DIEKMANN, V.
Entwicklung einer EEG-Analyse mittels stochastischer
Modelle und ihre Anwendung auf die Untersuchung
der Abhängigkeit des EEG auf Stoffwechselfparameter
Dissertation, Ulm 1978
- 83) DIVISIA, A.; CURARD-MADOUX, M.
Une nouvelle approche thérapeutique en neurologie
Sem.Hôp.Paris 1978,54:1265-1268

- 84) DOONGAGI, D.R.
Effects of intravenous metoclopramide in 81
patients with tardive dyskinesia
J.Clin.Psych. 1982,2,(6):376-379
- 85) DORONDEL, A.
Etude ouverte du DAN 2163 dans les psychoses
délirantes aiguës
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab.Delagrangé
- 86) DUMERMUTH, G.
Zur Quantifizierung und Analyse des EEG
Schweiz.Arch.Neurochir.Psychiatr. 1974,115:175-192
- 87) EDWARD, J.G.; ALEXANDER, J.R.; ALEXANDER, M.S.;
GORDON, A.; ZUTCHIE, M.
Controlled trial of sulpiride in chronic schizo-
phrenic patients
Brit.J.Psych. 1980,137:522-529
- 88) EGGERS, C.; ROTHENBERGER, A.; OLBRICHT, T.
Neurobiological findings in children with tics and
Gilles de la Tourette syndrome
in:Special Aspects of Psychopharmacology, Sainte-
Maxime, 25.-30. April 1982
- 89) ELIZUR, A.; DAVIDSON, S.
The evaluation of the antiautistic activity of
sulpiride
Curr.Ther.Res. 1975,18:578-584
- 90) EMILE, J.
L'utilisation prolongée du tiapride dans les chorées
chroniques
Comm.Contr.Psych.Neurol.Lgue.Frcs.,Colmar, 28. Juni-
4. Juli 1981, 79^e session;373-376
- 91) ERNST, J.; CHOTEAU, Ph.
Une approche des manifestations psychiatriques
de l'éthylisme
Sem.Hôp.Paris 1978,54,(19):649-652
- 92) FANG, V.S.; SHIAN, L.R.
A serotonergic mechanism of the prolactin-stimula-
ting of metoclopramide
Endocrinology 1981,108:1622-1627
- 93) FELDMANN, H.
Neuropsychiatrie
Med.Hyg. 1982,40,(1455):318-329
- 94) FERRARI, G.; LAVOSTE, M.G.; GERARDI, P.; BONINSEGNA, C.
Trattamento di movimenti anormali di origine
extrapiramidale
Rivista Neurol. 1981,51,(3):125-133
- 95) FINK, M.
EEG and human psychopharmacology
A.Rev.Pharm. 1969,9:241-258

- 96) FLEMINGER, S.
Potent lipophilic substituted benzamide drugs are not selective D1 dopamine receptor antagonists in the rat
Brit.J.Pharmacol. 1982,77:363-366
- 97) FONTAINE, J.; REUSE, J.
Pharmacological analysis of the effects of substituted benzamides on the isolated guinea-pig ileum. Study of metoclopramide, sulpiride, bromoride and sultopride
Arch.Inst.Pharmacodyn.Ther. 1978,235,(1):51-61
- 98) FREEDMAN, S.B.; POAL, J.A.; WOODRUFF, G.N.
Evidence for sodium causing a conformational change at the 3H-sulpiride binding site
IRCS Med.Sci. 1981,77:363-366
- 99) FRIEDHOFF, A.J.; BONNET, K.; TOSENGARTEN, H.
Reversal of two manifestations of dopamine receptor supersensitivity
Res.Comm.Chem.Pathol.Pharmacol. 1977,16:411-423
- 100) FUMIANI, G.
Intossicazioni da metoclopramide
Minerva pediat 1975,27,(40):2246
- 101) FUXE, K.; ENERATH, P.; GUSTAFSSON, J.A.; LÖFSTROM, A.; SKETT, A.
Dopamine in the nucleus accumbens preferential increase of DA turnover by rat prolactin
Brain Research 1977,122:177-182
- 102) GADISSEUX, J.F.; FOURNAUX, J.; HALLET, J.; FERRIERE, G.
Le sultopride, traitement de choix de l'agitation psychomotrice chez l'encéphalopathe profond. A propos de 33 cas en milieu neuropédiatrique
Acta neurol.Belg. 1982,82:327-338
- 103) GALASSI, G.; AGUITAR, C.L.
Esperienze cliniche con il sulpiride in terapia psichiatrica
Riv.Pat.Nerv.Ment. 1976,94:1-28
- 104) GASNAULT, F.
L'effet ovariostatique des psychotropes
Initiation à une nouvelle méthode contraceptive
Presse Médical 1971,79:2128
- 105) GASSER, T.; BÄCHER, D.; MÖCKS, J.
Transformation towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG
EEG and Clin.Neurophys. 1982,53:119-124
- 106) GENEVIEVE, G.M.; COURIOL, A.
Première impressions cliniques après l'utilisation du sultopride pour le traitement d'états d'agitation maniaques
Sem.Hôp.Ther. 1976,52:329-330

- 107) GENNARI, C.; NOMI, R.; PIZZUTTI, M.; D'ASCENZO, C.;
BIANCHINI, C.
Effects of tiapride infusions in plasma levels of
beta-endorphin, prolactin and dopamine in patients
with neoplastic pain
in: Special Aspects of Psychopharmacology, Sainte-
Maixime, 25.-30. April 1982
- 108) GERLACH, J.; CASEY, D.E.
Sulpiride in tardive dyskinesia
Symp. The use of benzamides in psychiatry
XIII.CINP Jerusalem, 20.-25. Juni 1982
- 109) GIANNATASIA, G.; DE FERRARI, M.E.; SPADA, A.
Dopamine-inhibited adenylyl-cyclase in female rat
adenohypophysis
Life Science 1981,28:1605-1612
- 110) GOLDBERG, L.I.; MUSCRAVE, G.E.; KOHLI, J.D.
Antagonism of dopamine induced renal vasodilatation
of the dog by bulbocaphine and sulpiride
in: Spano, Milano 1979, p.156-178
- 111) GOYAL, R.K.
in: Gastrointestinal disease: Pathophysiology,
diagnosis, management, 2nd Edition by M.H.
Slusinger; J.S. Fordtran
Philadelphia 1978, p.156-178
- 112) GRIMES, J.D.; HASSAN, M.N.; KRELINA, M.
Long-term follow-up of tardive dyskinesia due
to metoclopramide
Lancet 1982,2:563
- 113) GRÜNBERGER, J.; SALETU, B.
Determination of pharmacokinetics and pharmaco-
dynamics on amisulpride by pharmaco-EEG and
psychometry
in: Psychiatry: The state of art Ed.: P. Berner,
Vol.1 in press 1984
- 114) GUARDASOLE, F.; GAIPA, M.
Impiego della sulpiride nella preanestesia in oftal-
mo-chirurgia Acta anaesthesiol.Ital. 1975,26,(4):
435-445
- 115) GUELF, J.D.; DREYFUS, J.F.; LACASSIN, J.; PICHOT, F.
A double blind controlled trial comparing tianeptine
with sulpiride
III. World Congress of Biol.Psych.; Stockholm
28. Juni - 3. Juli 1981,2 p.146
- 116) GUILMAT, P.; von SCHLEPDAEL, T.
La place du sultopride en thérapeutique psychiatrique
Sem.Hôp.Paris 1976,52,(32B):35-40
- 117) GUILMOT, J.L.; PERROTIN, D.; CHAUTET, P.
Etude clinique du tiapride dans un service de
médecine interne
Sem.Hôp.Paris 1981,57,(47):2024-2026

- 118) HAASE, H.J.; FLORU, L.; ULRICH, F.
Klinisch-neuroleptische Untersuchung von Sulpirid
an akut erkrankten Schizophrenen
Int.Pharmacopsychiat. 1974,9:77-94
- 119) HAASE, H.J.
Therapie mit Psychopharmaka und anderen see-
lisches Befinden beeinflussenden Medikamenten
4. Aufl. Stuttgart, New York 1977
- 120) HEALY, D.L.; BURGER, H.G.
Sustained elevation of serum prolactin by meto-
clopramide: A clinical model of idiopathic
hyperprolactinemia
Clin.Endocrin.Metab. 1978,46:709-714
- 121) HERIMAU, M.
Le tiapridal^R en médecine psychosomatique
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(4):244-246
- 122) HERMAND, E.; LEONARDELLI, G.; TRAMU, G.
Mécanisme hypothalamique de l'action anti-
ovulatoire du sulpiride
L'Encéphale 1975,1:375-382
- 123) HERRMANN, W.M.
Development and critical evaluation of an ob-
jective procedure for the EEG classification of
psychotropic drugs
in: EEG in drug research Schattauer Stuttgart 1982
- 124) HIPPIUS, H.; RÜTHER, E.; DIETERLE, D.
Wirkung von DAN 2163 und Haloperidol bei
schizophrenen Patienten im Rahmen einer
Doppelblindstudie, München 1981
- 125) HIPPIUS, H.; RÜTHER, E.; BLANKE, J.
Ergebnisse der Power-Spektrum-Analyse bei
10 Patienten der Doppelblindstudie DAN 2163
versus Haloperidol
München 1983
- 126) HOFMANN, M.; JOMMI, G.C.; MONTEFUSCO, O.;
TONON, G.C.; SPANO, P.F.; TRABUCCHI, M.
Stereospecific effects of (-)-sulpiride on brain
dopamine metabolism and prolactin release
J.Neurochem. 1978,32:1547-1550
- 127) HONDA, F.; SATOH, Y.; SHIAMIRA, K.; SATOH, H.;
NOUGUCHI, H.; UCHIDA, S.
Dopamine receptors blocking activity of sul-
piride in the central nervous system
Jap.J.Pharm. 1977,27:329-335
- 128) HOWARD, J.L.; LARGE, B.T.; WEDLEY, S.; PULLIAR, I.A.
The effects of standard neuroleptic compounds
on the binding of 3H-spiroperidol in the striatum
on mesolimbic system of the rat in vitro
Life Science 1978,23:511-517

- 129) HUBERT, A.
Etude clinique du tiapride. A propos de 150
observations Thèse Med. Lille 1976
- 130) HUCH, F.
Le tiapride dans les troubles du comportement
de la personne âgée
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(4):2345-2347
- 131) HYTTTEL, J.
Further evidence that 3H-cis-flupenthixol binds
to the adenylate-cyclase-associated dopamine
receptor (D1) in rat corpus striatum
Psychopharmacology 1980,67:107-109
- 132) IMONDI, A.R.; ALAM, A.S.; BRENNAN, J.J.; HAGERMAN; L.M.
Metabolism of sulpiride in man and rhesus
monkeys
Arch.Int.Pharmacodyn. 1978,232:79-91
- 133) INDO, T.; ANDO, K.
Metoclopramide-induced parkinsonism
Arch.Neurol. 1982,39:494-496
- 134) ITIL, T.M.
Electroencephalography and pharmacopsychiatry
in: Freyhan, J.; Petriliwitsch, M.; PICHOT, P.
Mod.Probl.Pharmacopsychiat.Vol.1,p.163-194
Basel 1968
- 135) ITIL, T.N.; SALETU, B.; DAVIS, S.
EEG findings in chronic schizophrenics based
on digital computer analysis and analog power
spectra
Biol.Psych. 1972,5:1-13
- 136) ITIL, T.M.; POLVAN, N.; HSU; W.
Clinical and EEG effects of GB-94, a tetra-
cyclic and antidepressant.C-EEG model in
discovery of a new psychotropic drug
Curr.Ther.Res. 1972,14,(7):395-413
- 137) IVERSEN, L.L.
Dopamine receptors in the brain
Science 1975,188:1084-1089
- 138) JENNER, P.; ELLIOT, P.N.C.; CLOW, A.; REAVILL, S.;
MARSDEN, C.D.
A comparison of in vitro and in vivo dopamine
receptor antagonism produced by substituted
benzamide drugs
J.Pharm.Pharmacol. 1978,30:46-48
- 139) JENNER, P.; MARSDEN, C.D.
The mechanism of action of substituted benzamide
drugs
in:Spano,Milano 1979,p.119-147
- 140) JENNER, P.; MARSDEN, C.D.
Substituted benzamides. A novel group of
dopamine antagonists
Life Science 1979,25:479-486

- 141) JENNER, P.; CLOW, A.; REAVILL, C.; THEODOROU, A.;
MARSDEN, C.D.
Stereoselective action of substituted benzamide
drugs on cerebral dopamine mechanisms
J.Pharm.Pharmacol. 1980,32:39-44
- 142) JENNER, P.; THEODOROU, A.; MARSDEN, C.D.
Specific receptors for substituted benzamide
drugs in brain
in: Stanley, New York 1982, p.109-142
- 143) JENNER, P.; MARSDEN, C.D.
Selective actions of substituted benzamides
S 1078, p.234 in: VII. World Congr. Psych. 11.-16.
Juli 1983
- 144) JOLIOT, A.Y.
Etude de l'efficacité du tiapride sur les troubles
psychiques de l'alcoolique
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(34):1944-1946
- 145) JUSTIN-BESANCON, L.; LAVILLE, C.; MARGARIT, J.;
THOMINET, M.
Constitution clinique et propriétés biologiques
d'O-anisamides substitués à fonction alkyl-
sulfon
C.R.Acad.Sci. 1964,279:375-376
- 146) KAHLER, C.; HAGLUND, L.; OGREN, O.; ANGLE, T.
Regional blockade by neuroleptic drugs of in
vivo 3H-spiperone binding in the rat brain.
Relation to blockade of apomorphine induced
hyperactivities and stereotypies
J.Neural Transmission 1981,52:163-173
- 147) KAMAL, S.; GRIVAIS, H.
Expérimentation ouverte du sultopride aux
urgences psychiatriques
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(12):819-823
- 148) KAWAKANU, K.
Experience with dogmatil^R, a psycho-behavioral
regulation in psychosomatic disease and neurosis
II. Results of a double-blind study
Med.Treatment 1974,7,(11):69-78
- 149) KEBABIAN, J.; CALNE, D.B.
Multiple receptors for dopamine
Nature 1979,277:93-96
- 150) KEBABIAN, J.; TSURUTA, K.; CATE, T.E.; GREWE, C.W.
The activity of substituted benzamides in
biochemical models of dopamine receptors
in: Stanley, New York 1982, p.17-50
- 151) KEMALI, D.; VACCA, L.; IORIO, G.; CELANI, T.;
NOLFRE, G.; MARCIANO, F.
Computerized EEG in schizophrenics
Neuropsychobiology 1980,6:260-267

- 152) KHALFA, H.
Etudes du tiapride dans les suites opératoires
A propos de 81 cas
Thèse Méd.Paris, 1976
- 153) KOHLI, J.D.; GLOCK, D.; VOLKMANN, P.H.; GOLDBERG, L.I.
Metoclopramide and sulpiride. Antagonists of
the vascular dopamine receptor
Fed.Proc. 1978,37:792, No. 3035
- 154) KOHLI, J.D.; GLOCK, D.; GOLDBERG, L.I.
Differential antagonism of postsynaptic (DA1)
and presynaptic (DA 2) peripheral dopamine
receptors by substituted benzamides
in: Stanley, New York 1982,p.97-108
- 155) KUBICKI, S.; HERRMANN, W.M.; LAUDAHN, G.
Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
EEG
Stuttgart, Fischer 1980
- 156) LABORATOIRES DELAGRANGE
Etudes pharmacologiques du DAN 2163
1983/84 (unveröffentlicht) firmenintern
- 157) LACLAM, B.
Les états anxio-dépressifs du sujet âgé et
leur traitement par l'association sulpiride-
lorazepam
J.Med.Chir.Prat. 1982,153,(13-16):280-287
- 158) LADURON, P.
Dopamine receptor from synaptic membranes
to solubilization
Adv.Biochem.Psychopharmacol. 1980,24:81-87
- 159) LANE, J.M.R.; RANTLEDGE, P.A.
Drug induced neurological disorders
Drug 1983,26,(2):124-147
- 160) LANGER, G.; HEIMANN
Pharmakopsychiatrie
Wien, New York 1983,p.237
- 161) LARSEN, J.K.; HOHN, P.
Maclobamide (RO 11-1163) in the treatment of
major depressive disorder
in:VII World Congr.Psych., F 655,p.392, Vienna
11.-16. Juli 1983
- 162) LAVILLE, G.; MARGARIT, J.
Influence du sulpride sur l'activité et la vigilance
de la souris
Path.Biol. 1968,16:13-14
- 163) LAVILLE, C.
Etude toxicologique du DAN 2163
1978 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrange
- 164) LECRUBIER, Y.
Revue générale, Etudes cliniques préliminaires
du DAN 2163
1982 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrange

- 141) JENNER, P.; CLOW, A.; REAVILL, C.; THEODOROU, A.;
MARSDEN, C.D.
Stereoselective action of substituted benzamide
drugs on cerebral dopamine mechanisms
J.Pharm.Pharmacol. 1980,32:39-44
- 142) JENNER, P.; THEODOROU, A.; MARSDEN, C.D.
Specific receptors for substituted benzamide
drugs in brain
in: Stanley, New York 1982, p.109-142
- 143) JENNER, P.; MARSDEN, C.D.
Selective actions of substituted benzamides
S 1078, p.234 in: VII. World Congr. Psych. 11.-16.
Juli 1983
- 144) JOLIOT, A.Y.
Etude de l'efficacité du tiapride sur les troubles
psychiques de l'alcoolique
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(34):1944-1946
- 145) JUSTIN-BESANCON, L.; LAVILLE, C.; MARGARIT, J.;
THOMINET, M.
Constitution clinique et propriétés biologiques
d'O-anisamides substitués à fonction alkyl-
sulfon
C.R.Acad.Sci. 1964,279:375-376
- 146) KAHLER, C.; HAGLUND, L.; OGREN, O.; ANGLE, T.
Regional blockade by neuroleptic drugs of in
vivo 3H-spiperone binding in the rat brain.
Relation to blockade of apomorphine induced
hyperactivities and stereotypies
J.Neural Transmission 1981,52:163-173
- 147) KAMAL, S.; GRIVAIS, H.
Expérimentation ouverte du sultopride aux
urgences psychiatriques
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(12):819-823
- 148) KAWAKANU, K.
Experience with dogmatil^R, a psycho-behavioral
regulation in psychosomatic disease and neurosis
II. Results of a double-blind study
Med.Treatment 1974,7,(11):69-78
- 149) KEBABIAN, J.; CALNE, D.B.
Multiple receptors for dopamine
Nature 1979,277:93-96
- 150) KEBABIAN, J.; TSURUTA, K.; CATE, T.E.; GREWE, C.W.
The activity of substituted benzamides in
biochemical models of dopamine receptors
in: Stanley, New York 1982, p.17-50
- 151) KEMALI, D.; VACCA, L.; IORIO, G.; CELANI, T.;
NOLFRE, G.; MARCIANO, F.
Computerized EEG in schizophrenics
Neuropsychobiology 1980,6:260-267

- 152) KHALFA, H.
Etudes du tiapride dans les suites opératoires
A propos de 81 cas
Thèse Méd.Paris, 1976
- 153) KOHLI, J.D.; GLOCK, D.; VOLKMANN, P.H.; GOLDBERG, L.I.
Metoclopramide and sulpiride. Antagonists of
the vascular dopamine receptor
Fed.Proc. 1978,37:792, No. 3035
- 154) KOHLI, J.D.; GLOCK, D.; GOLDBERG, L.I.
Differential antagonism of postsynaptic (DA1)
and presynaptic (DA 2) peripheral dopamine
receptors by substituted benzamides
in: Stanley, New York 1982, p.97-108
- 155) KUBICKI, S.; HERRMANN, W.M.; LAUDAHN, G.
Faktorenanalyse und Variablenbildung aus dem
EEG
Stuttgart, Fischer 1980
- 156) LABORATOIRES DELAGRANGE
Etudes pharmacologiques du DAN 2163
1983/84 (unveröffentlicht) firmenintern
- 157) LACLAM, B.
Les états anxio-dépressifs du sujet âgé et
leur traitement par l'association sulpiride-
lorazepam
J.Med.Chir.Prat. 1982,153,(13-16):280-287
- 158) LADURON, P.
Dopamine receptor from synaptic membranes
to solubilization
Adv.Biochem.Psychopharmacol. 1980,24:81-87
- 159) LANE, J.M.R.; RANTLEDGE, P.A.
Drug induced neurological disorders
Drug 1983,26,(2):124-147
- 160) LANGER, G.; HEIMANN
Pharmakopsychiatrie
Wien, New York 1983, p.237
- 161) LARSEN, J.K.; HOHN, P.
Maclobamide (RO 11-1163) in the treatment of
major depressive disorder
in: VII World Congr.Psych., F 655, p.392, Vienna
11.-16. Juli 1983
- 162) LAVILLE, G.; MARGARIT, J.
Influence du sulpiride sur l'activité et la vigilance
de la souris
Path.Biol. 1968,16:13-14
- 163) LAVILLE, C.
Etude toxicologique du DAN 2163
1978 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrangé
- 164) LECRUBIER, Y.
Revue générale, Etudes cliniques préliminaires
du DAN 2163
1982 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrangé

- 165) LECUYER, M.
Traitement des états d'agitation en urgence
psychiatrique. Etude comparative en double
aveugle du sultopride versus haloperidol
Thèse Méd.Paris, 96,p.1983
- 166) LE DEREFF, H.
Etude du tiapride dans les algies néoplasiques
Sem.Hôp.Paris 1982,58,(28-29):1708-1711
- 167) LEE; T.; SEEMAN, D.
Pre- and postsynaptic dopamine receptors in
schizophrenia
Neuropsychopharmacology 1981,5,(3):301
- 168) LEGER, J.M.; JOUPPE, I.; GARRAUX, R.; DAUDET, G.;
BOUVRAT, M.; VALLET, J.N.
Indications préférentielles du sulpiride: états
confusionnels et psychoses délirantes aiguës
Gaz.Med.Prat. 1970,77:3132-3136
- 169) LEGER, J.M.
Utilisation du sultopride dans les états d'agi-
tation
Congr.Psych.Neuro.Lgue.Frcs. Rouen, 28. Juni -
3. Juli 1976
- 170) LEGER, J.M.; MAKISAT, D.; LAMBERTI, D.
Zehn Jahre Erfahrung mit Tiaprid
in:VII World Congr.Psych. Vienna 11.-16. Juli
1983,s 1094,p.234
- 171) LEHMANN, D.
EEG-Skalpfelder segmentiert in Sekundenbruch-
teile Beziehungen zu Vigilanz und Denken
Vortrag im MPI für Psychiatrie, München, 21.
Februar 1984
- 172) LEMOINE, P.
Expertise clinique du DAN 2163 dans l'inhibi-
tion avec ralentissement psychomoteur
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrance
- 173) LEONARD, B.
Some effects of sulpiride on exploratory and
food motivated behaviour in the rat: possible
involvement of central neurotransmitters
in: Special Aspects of Psychopharmacology,
Sainte-Maxime, 25.-30. April 1982
- 174) LESTYNEK, L.
Sulpiride et dépression
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(33):2354-2357
- 175) LEWRENZ, H.; KEMPE, P.
Psychologische Untersuchungen nach Dogmatil^R-
Applikation
MMW 1974, 116:583-584

- 176) LEYSEN, J.E.; NIEMEGGERS, J.C.E.; TALLENAERE, J.P.;
LADURON, P.M.
Serotonergic component of neuroleptic receptors
Nature 1978,272:163-165
- 177) LHERMITE, F.
Etude des effets d'une molécule originale, le
tiapride, dans le traitement des mouvements
anormaux d'origine extrapyramidale
Sem.Hôp.Paris 1977,53,(39B):9-14
- 178) LHERMITE, F.; DENAYER, P.; GOLDSTEIN, J.; VERASORO, E.;
VANHAELST, L.; CAPINSCH, G.; ROLEYN, C.
Acute endocrine profile of sulpiride in the
humans
Clin.Endocrin. 1978,9:195-204
- 179) LICATA, G.; SCAFFIDI, A.
Crisi ipertensive da somministrazione orale di
sulpiride
Minerva Cardiocong. 1981,29:237-239
- 180) LIN, C.W.; WILK, S.
A comparison of the effect of substituted
benzamides in radioreceptor binding. Assay
with their effects on brain dopaminergic systems
in vivo
in: Stanley, New York 1982,p.51-60
- 181) LINDE, O.K.; MUMMELE, H.; STRIPP, L.
DAN 2163-Neues Neuroleptikum unter fein-
motorischer Kontrolle
Psycho 1982,9:57-58
- 182) LIPTON, M.A.
A generation of progress
New York 1978,p.159-169
- 183) LOUBET, R.; LOUBET, A.; LAURES, J.C.; PICHEREAU, D.;
LEBOUTET, M.T.
Mastite granulomateuse à plasmocytes iatrogé-
niques
Gynécologie 1982,33,(1-2):91-97
- 184) LUST, F.
Les interférences médicamenteuses
Panorama Méd. 1976,2,(229):5-6
- 185) LUTRAND, J.C.; DUCANIN, J.P.
Les syndromes dyskinétiques en milieu psychia-
trique
Sem.Hôp.Paris 1975,54:1465-1468
- 186) LUCEZ-RENAN, F.
Un neuroleptique nouveau: le sultopride. Etude
clinique
Sem.Hôp.Paris 1976,52,(32B):63-67
- 187) MacLEOD, R.M.; ROLEYN, M.
Mechanism of increased prolactin secretion
by sulpiride
J.Endocrin. 1977,72:273

- 188) MANNISTÖ, P.; KORTTILA, K. SPPALA, T.
Serum prolactin levels after a single and sub-
chronic oral administration of chlorpromazine
and sulpiride
Arzneimittel-Forschung 1978,28(1):76-78
- 189) MARIE-CARDINE, M.; MIREL, J.; COTTINEAUX, J.
Le traitement de l'accès maniaque par le sul-
topride. Essai clinique portant sur 23 observations
Sem.Hôp.Paris 1976,52,(32B):49-52
- 190) MARX, A.
Le tiapride dans le traitement ambulatoire de
l'éthylisme chronique
Sem-Hôp.Paris 1981,57,(29):1347-1348
- 191) MASSARA, F.; CAMANNI, F.
Studies with sulpiride on thyrotropine and
prolactin secretion in man
in: Spano, Milano 1979,p.207-214
- 192) MATUSSEK, N.
Noradrenaline and growth hormone plasma levels
after sulpiride in comparison to those after
mianserine
in: Special Aspects of Psychopharmacology,
Sainte-Maxime, 25.-30. April 1982
- 193) MAUREL, H.; PUJOL, B.
Le sultopride en pratique psychiatrique hospi-
talière
Sem.Hôp.Paris 1976,52,(32B):45-48
- 194) MAURIA, C.
Traitement des états d'agitation par le sulto-
pride. Etude clinique à propos de 33 observations
10ième Congr.Int.Neuropsychopharmacology,
Quebec, 4.-9. Juli 1976,p.191,no.289
- 195) MELTZER, H.Y.; SO, R.; FANG, V.S.
Effects of benzamide drugs on prolactin secre-
tion. Relation to the dopamine receptor
in: Stanley, New York 1982,p.61-82
- 196) MENSONCLES, F.
Distribution in vitro et liaison aux protéines
de trois benzamides
Thèse Pharm. Montpellier 1979
- 197) MERCIER, J.
Etudes psychopharmacodynamiques du DAN 2163
chez le rat et le singe, EEG et cardiovascu-
laires chez le lapin
1984 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrance
- 198) METELLIUS, J.
Benzamides et transplantés
Psychiat.Prat.Med. 1981,(26):10-11
- 199) MIELKE, D.H.; GOLLANT, P.M.; KISSLER, C.
Sulpiride: Evaluation of antipsychotic activity
in achizophrenic patients
J.Nerv.Ment.Dis. 1977,38:369-411

- 200) MISHRA, R.K.
Effects of substituted benzamides on rat
striatal tyrosine-hydroxylase
Eur.J.Pharmacol. 1978,51:189-190
- 201) MONTANARO, N.; GANDOLFI, O.; DALL'OLLO, R.
Relative potency of sulpiride stereoisomers at
the level of CNS
in: Spano, Milano 1979,p.109-118
- 202) MOREL; D.
Trois ans d'utilisation du sultopride dans les
psychoses au long dours
Comm.81^e Congr.Psych.Neurol.Lgue.Frcs. Poitiers
26. Juni - 2. Juli 1983
- 203) MOWLES, R.F.; BURGHARDT, B.; BURGHARDT, C.;
CHARNECKI, A.; SHEPPARD, H.
The dopamine receptor of the rat mammothroph
in cell culture as a model for drug action
Life Science 1979,22:2103-2112
- 204) MÜLLER, E.; STEFANINI, E.; CAMANNI, F.; LOCATELLI, V.;
MASSARA, F.; SPANO, P.; COCCHI, D.
Prolactin releasing effect of sulpiride isomers
in rats and men
J:Neural. Transmission 1979,46:205-214
- 205) MUNK-ANDERSON, E.; HELLBERG, J.; NIEHLSSEN, H.;
GERLACH, J.
Sulpiride and haloperidol in treatment of
schizophrenia P 712,p.574 in: VII World Congr.
Psych., Vienna 11.-16. Juli 1983
- 206) MUZIO; M.; GIBERT, F.; CICCHETTI, V.; GABRIELLI, F.
Sulpiride versus diazepam et sulpiride et dia-
zepam dans le traitement en ambulatoire de
névroses
Psychol.Méd: 1975,78:1645-1655
- 207) NAGASHIMA, M.
Clinical study on effect of FK-880 (sulpiride)
on depressive state
Med.Consul&New Remedies 1974,11,(8):251-260
- 208) NAKRA, B.; BOND, A.; LADER, M.
Comparative psychotropic effects of meto-
clopramide and pro-chlorperazine in normal subjects
J.Clin.Pharmacol. 1975,15:449-454
- 209) NARANJO, C.A.; FERNAZZARI, L.; SELLOS, E.M.
Clinical detection and assessment of drug
induced neurotoxicity
Prog.Neuropsychopharmacology 1976,5:427-434
- 210) NISHIURA; M.
Clinico-pharmacological studies of sulpiride
Curr.Ther.Res. 1976,20,(2):164-172
- 211) NISKANEN, P.; TAMMINEN, T.; VIUKARI, M.
Sulpiride versus amitriptyline in the treatment
of depression
Curr.Ther.Res. 1975,17.(3):281-284

- 212) NISSEN, G.
Sulpiride - Use of psychotropics in childhood
Adv.Biol.Psychiat. 1981,7:166-172
- 213) NISSEN; G.; FLACH, D.
Offene Prüfung von DAN 2163 bei psychotischen
Kindern und Jugendlichen
1982 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrance
- 214) NOLEN, W.A.; MOLEMAN, P.; LOONEAU, A.J.M.
Tiapride bij diskinesia tarda: weer een "Beelzebub"?
Med.T.Geneesk 1982,126,(44):2022-2023
- 215) NOWAK, T.V.; SCHULZE-DELRIEU, K.
The substituted benzamides in gastroenterology
in: Stanley, New York 1982,p. 195-204
- 216) OKWUSABA, F.K.; HAMILTON, J.T.
The effect of metoclopramide on inhibition
induced by purine nucleotides, noradrenaline
and theophylline on intestinal muscle and on
peristaltic in vitro
Can.J.Physiol.Pharmacol. 1975,53:972-977
- 217) PERKIL; M.S.; MOORE, C.; HERSH, J.; DAVIDSON, E.D.
Metoclopramide therapy in patients with delayed
gastric emptying. A randomized double-blind study
Dig.Dis.Sci. 1979,24:662-666
- 218) PEYRAMOND; A.
Etude comparative croisée de l'action du tia-
pride et du mébroamate sur les états d'agitation
Sem.Hôp.Paris 1978,54,(13-16):542-546
- 219) PESELOW, E.D.; STANLEY, M.
Clinical trials of benzamides in psychiatry
in: Stanley, New York 1982,p.163-194
- 220) PICHOT, P.
Essai multicentrique contrôlé: DAN 2163 à
faibles doses contre fluphenazine
1983a (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Dela-
grange
- 221) PICHOT, P.
Essai multicentrique contrôlé: DAN 2163 à fortes
doses dans les états psychotiques aigus versus
halopéridol
1983b (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Dela-
grange
- 222) PLANCHE, R.
Sulpiride et toxicomanie
L'Encéphale 1975,1:49-52
- 223) PLANCHE; R.
Traitement des urgences psychiatriques
Entretiens de Bichat, Thérapeutique 1976,313-314
- 224) POLLERI, A.; BARRECA, T.; NIZZO, M.C.; ROLANDI, E.
Sulpiride effects on prolactin secretion
in: Spano, Milano 1979,p.163-174

- 225) PORTALEONE, P.; CRISPINO, A.; DI CARLO, R.
Action of substituted benzamides in the c-AMP
system in the brain
Proc.Int.Soc.Neurochem. 1977,Vol.6:40-51
- 226) PORTIOLI, F.; MODENA, G.; MANICARDI, V.;
VOLCAVI, R.; DOTTI, C.
Sulpiride, a test for prolactin secretion in
normo- and hyperprolactinemic subjects
in: Spano, Milano 1979,p.175-184
- 227) PRIETO, J.; MORAGUES, J.; SPICKETT, R.G.; VEJA, A.;
COLOMBO, M.; SALAZAR, C.; ROBERTS, D.J.
Synthesis and pharmacological properties of a
series of antidopaminergic piperidyl benzamides
J.Pharm.Pharmacol. 1977,29:147-152
- 228) PUECH, J.
Effets du sultopride sur un groupe de 46 malades
psychiatr.
Sem.Hôp.Paris 1976,52,(32B):53-62
- 229) PUECH, J.; SIMON, P.; BOISSIER, J.R.
Benzamides and classical neuroleptics
Comparison of their actions using 6 apomor-
phine-induced effects
Eur.J.Pharm. 1978,50:291-300
- 230) PUECH, J.; DENIS, X.
Le tiapride dans les états d'agitation au cours
de l'accouchement
Rev.Fr.Gynécol.Obstét. 1982,77,(7-9):601-603
- 231) PUGNIETTI, L.; LORESIO, L.; SCARONE, S.; CAZZULLO, C.L.
EEG changes after intravenous D-and L-sul-
piride
P234,p.491 in: VII. World Congr.Psych. Vienna
11.-16. Juli 1983
- 232) RAMPELLO, L.; GOMMURA, G.; PALLI, F.; REGGIO, A.;
NICOLETTI, F.; DI GIORGIO, R.M.; CONDORELLI, D.F.
Effects of chronic haloperidol and sulpiride
treatment on rat nigral GABA content
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 1981,57,(15):1608-1612
- 233) REY, E.; ATHIS, P.; RICHARD, M.; DE KAUTURE, D.;
OLIVE, G.
Pharmacokinetics of tiapride and absolute bio-
availability of extravascular forms
Intern.J.Clin.Pharmacol.Ther.Toxicol. 1982,20,(2):62-67
- 234) RICHOU, H.R.; HEY, R.
Une benzamide originale dans le traitement des
manifestations dépressives: le GRI 1665
III. World Congr.Biol.Psych., Stockholm 28. Juni-
3.Juli 1981, 2F,p.401
- 235) RIMON, R.
Depression in rheumatoid arthritis
Am.Clin.Res. 1974,6:171-175

- 236) ROBERT, G.
Essai comparatif du sultopride et de la
fluanisone
L'Encéphale 1978,IV:145-161
- 237) ROBERT, R.; CAILLARD, F.; PETITJEAN, F.
Benzamides and related compounds
Revue de Psych. de l'Univ.d'Ottawa 1979,4:161-168
- 238) ROUF OGALIS, B.D.; THORNTON, M.; WADE, D.
Specificity of the dopamine sensitive adenylyl-
cyclase for antipsychotic antagonists
Life Sciences 1976,19,(21):927-934
- 239) SACHS, L.
Statistische Methoden
5.Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Springer 1982
- 240) SAITO, M.; KITA, S.; KAGONI, Y.
The orientation of psychotropic drug properties
based on the induced changes in electroence-
phalogram
in: Herrmann, 1982,p.50-74
- 241) SALETU, B.
Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf
Bibliotheca psychiatrica No. 155, Karger, Wien 1976
- 242) SANDRETTO; J.
Intérêt de l'association méclofénoxate-sulpiride
au cours de certaines phases de psychoses
chroniques et aiguës
Congr,Psychiat.Neurol.Lgue.Frcs., Nîmes,
26.-30. Juni 1975
- 243) SANTACANA, M.P.; SANCHEZ, E.; MUNOZ, M.C.
Neuropsychopharmacology 1976,15:415-420
Effects of the administration of two doses of
sulpiride on the behaviour of the rat
- 244) SAUZE, J.P.
Un nouveau neuroleptique
Le sultopride en thérapie psychiatrique
Thèse Méd. Besancon 1980
- 245) SCORZA-SMERALDI, R.; NEGRI, F.; SMERALDI, E.;
FABIO; G.; SACCHETTI, E.
HLA-system and clinical psychopharmacology
in: Spano, Milano 1979,p.301-308
- 246) SCATTON, B.; WORMS, P.; ZIVKOVIC, H.;
DEPORTEERE, H.; DEDEK, J.; BARTHOLINI, G.
On the neuropharmacological spectra of classi-
cal and atypical neuroleptics
in: Spano, Milano 1979, p.53-66
- 247) SCHAISON, G.; CROISIER, J.C.; NATHAN, C.;
GILBERT-DREYFUS, M.
Essai de traitement de l'acromégalie par le
sulpiride
Ann.Endocrinol. (Paris) 1974,35:105-110

- 248) SCHALLEK, W.; HUSE, G.A.; KEITH, E.A.; BAGDON, R.E.
Anti-emetic activity of 4-(2 dimethyl-amino-methoxy)-N-(3,4,5 trimethoxybenzoyl)benzyl-amine-hydrochloride
Pharmacol.Exp.Ther. 1959,125-6:270-277
- 249) SCHULZE-DELRIEU, K.
Metoclopramide
Gastroenterology 1979,77:766-779
- 250) SCHWARCZ, J.C.; CREESE, I.; COYLE, J.T.; SYNDER, S.H.
Dopaminereceptors localised on cerebral cortical efferents to rat corpus striatum
Nature 1978,271:766-768
- 251) SCHARCZ, J.C.; SOKOLOFF, P.; MARTRES, M.P.; PROTAIS, P.; COSTENTIN, J.; BOUTHENET, N.; LABS, N.
Characterization of multiple classes of dopamine receptors by biochemical autoradiographic and behavioural studies
Symposium: Dopamine receptor agonists; Med. Chem.Pharmacol.Clin.Aspects, Stockholm 20.-23. April 1982
- 252) SEDVALL, G.
Possible differential effects of sulpiride and chlorpromazine on plus and minus symptomatology in schizophrenia. Relationship to drug concentration
S 433,p.109,
in: VII World Congr.Psych., Vienna 11.-16.Juli 1983
- 253) SEGURA, J.; BORJA, L.; BAKKE, O.M.
Pharmacokinetics of sulpiride after oral and intravenous administration in the rat
Arch.Int.Pharmacol.Dyn. 1976,223:88-95
- 254) SEGURA, J.; BAKKE, O.M.; HUIZING, G.; BECKETT, L.
In vivo metabolism of clebopride in three animal species and in man
Drug metab.Disposit. 1980,8:87-92
- 255) SHAW, G.K.
The use of tiapride in alcoholism
S 1088,p.236 in: VII World Congress of Psychiatry
Vienna 11.-16. Juli 1983
- 256) SHIROSE, K.
Treatment of benign prostatic hyperplasia and bladder neck stenosis with supiride
Acta.Urol.Jap. 1982,28,(3):333-338
- 257) SIMON, P.; PUECH, A.J.
Réflexions pharmacologiques sur les O-anis-amides
Comm.2^e Congr.Mond.Psych.Biol. 1978 Barcelona, Vol 2 p. 1003-1008
- 258) SINGER, L.
Etude ouverte de l'efficacité et de la tolérance des faibles doses du DAN 2163 dans le traitement des schizophrénies
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrance

- 259) SMALL, J.G.; SMALL, I.F.
Re-evaluation of clinical EEG findings in schizophrenia
Dis.Nerv.System 1965,26:345-349
- 260) SOFFAR, A.M.; EL SEWEDY, S.F.; MOSTAFA, H.;
EL BASSIOUNI, E.A.
Comparison between the effect of phenothiazine and sulpiride on kynurenine metabolism
III. World Congr.Biol.Psych., Stockholm, 28. Juni-3.Juli 1981, 2F,p.454,1-2
- 261) SOKOLOFF, P.; MARTRES, M.P.; SCHWARCZ, J.C.
Three cases of dopamine receptors D-2,D-3, D-4 identified by binding studies with 3H-apomorphin and 3H-domperidone
N.S.Arch.Pharmacol. 1980,315:89-102
- 262) SOWERS, J.R.; McCALLUM, R.W.; HERSHMAN, J.M.;
CARLSON, H.E.; STURDEVENT, R.A.L.; MEYER, N.
Comparison of metoclopramide with other dynamic tests of prolactin secretion
J.Clin.Endocrinol.Metab. 1976,43:679-681
- 263) SPANO, P.F.; STEFANINI, E.; TRABUCCHI, M.; FRESIA, P.
Stereospecific interaction of sulpiride on striatal and non-striatal dopamine receptors
in: Spano, Milano 1979,p.11-32
- 264) SPANO, P.F.; TRABUCCHI, M.; CORSINI, G.U.; GESSA, G.L.
Sulpiride and other benzamides
Experimental and clinical Pharmacology
Milano 1979
- 265) SPANO, P.F.; MEMO, M.; GOVONI, S.; TRABUCCHI, M.
in: Long-term effects of neuroleptics
Adv.Biochem.Psychopharmacol. Vol.24,Ed.;
Cattabeni, F.; Raccagni, G.; Spano, P.E.; Costa, E.
New York 1980,p.113-121
- 266) SPINA, A.; RZZITELLI, F.
Crisi neurodislettiche indotte da metoclopramide
osservazione de 4 casi in eta evolutiva
Gazz.Sanit. 1976,26,(3):95-98
- 267) STANLEY, M.; LAUTIN, A.; ROTROSEN, J.;
GERSHON, S.; KLINBERG, O.
Metoclopramide: Antipsychotic efficiency of a drug lacking potency in receptor models
Psychopharmacology 1980,71:219-225
- 268) STANLEY, M.; ROTROSEN, J.
The benzamides
Pharmacology, neurobiology and clinical aspects
Advances in Psychopharmacology
Volume 35, 1982 New York
- 269) STEFANINI, E.; CLEMENT-CORMIER, Y.; VERNALEONE, F.;
DEVOTO, P.; MARCHISIO, A.M.; CALLU, R.
Sodium-dependent interaction of the benzamides with dopamine receptors in rat and dog anterior pituitary gland
Neuroendocrinology 1981,32:103-107

- 270) SUGANO, E.; YOSHIDA, S.; SUZUKI, S.; SATO, S.;
TAHOSU, Y.; ICHIHASHI, H.
Clinical application of sulpiride for schizophrenics
Med.Consult & New Remedies 1973,10,(11):231
- 271) SUGAWARA, M.; MUROSAKI, M.; MUIRA, S.
Sultopride in the treatment of schizophrenia-pharmacokinetics and serum prolactin
Comm.CINP Jerusalem 20.-25. Juni 1982
- 272) SUTTER, J.M.; TATOSSIAN, A.
DAN 2163: Etude clinique à fortes doses
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrance
- 273) TAGLIAMANTE, A.; DE MONTIS, G.; OLIANAS; M.;
VARGUI, L.; CORSINI, G.U.; GRESSA, G.L.
Selective increase of brain dopamine synthesis
by sulpiride
J.Neurochemistry 1975,24:707-710
- 274) TAILLEFER, S.M.; SAUVAGE, P.
Un traitement original des troubles du sommeil,
de l'anxiété et de l'agitation du sujet âgé:
le tiapride
Sem.Hôp.Paris 1983,59,(27,28):2049-2082
- 275) TAVERNA, P.; GHISONI, T.; POGG, E.
Controlled study of the antipsychotic effect of
sulpiride
Psychol.Med. 1972,4:811-818
- 276) TISSARI, A.H.; STEFANINI, E.; GESSA, G.L.
Stimulation of dopamine synthesis and activation
of tyrosine hydroxylase by (-)-sulpiride, sul-
topride and tiapride
in: Spano, Milano 1979,p.3-10
- 277) TITELER, M.; LIST, L.; SEEMAN, P.
High affinity dopamine receptors (D3) in rat brain
Comm.Psychopharmacol. 1979,3:411-420
- 278) TORU, M.; SCHIMAZONO, Y.; MIYASHA, M.; KAKUBO, T.;
MORI, Y.; NASU, T.
A double-blind comparison of sulpiride with
chlorpromazine in chronic schizophrenia
J.Clin.Pharm. 1972,12:221-229
- 279) TORU, M.; MORIYA, H.; SAMAMATO, K.; SHIMZONO, Y.
A double-blind comparison of sulpiride with
chlordiazepoxide in neurosis
Folia Psych.Neurol. 1976,3:153-164
- 280) TRABUCCHI, M.; LONGONI, R.; FRESIA, P.; SPANO, P.F.
Sulpiride: a study of the effects on dopamine
receptors in rat neostriatum and limbic forebrain
Life Science 1975,17:1551-1556
- 281) TRIOTAN, P.
Essai clinique du DAN 2163 en psychiatrie
infantile
1983 (unveröffentlicht) firmenintern Lab. Delagrance

- 282) UPHAM, J.W.
Dystonic reaction to metoclopramide
Med.J.Australia 1983,1,(1):12
- 283) VOLIMER, R.; MATEJCEK, M.; GRISOLD, W.; JELLINGER, R.
Determination of the central effects of keto-
tifen with the aid of quantitative pharmaco-EEG
during a treatment period of 21 days
IPEG Symposium Pharmaco-EEG, Hannover 1.-3.
Juli 1982
- 284) VOLMAT, R.; ALLERS, G.; DEVAUX, R.; BONIN, B.
Place du sulpiride dans la thérapeutique des
dépressions à hauts risques suicidaires
Dépressionet suicide, 1981:813-817
- 285) WALDMANN, G.
Erfahrungen mit Sulpirid bei der Behandlung
von Depressionen
Geratrie 1976,6,(9):435-437
- 286) WALDMEIER, P.C.; MAITRE, L.
On the relevance of preferential increases of
mesolimbic versus striatal dopamine turnover
for the prediction of antipsychotic activity
of psychotropic drugs
J.Neurochem. 1976,27:589-597
- 287) WEBER, E.;
Grundriss der biologischen Statistik
Stuttgart, Fischer 1972,p.534-537
- 288) WIESEL, F.A.; ALFREDSON, G.; EHRNEBO, M.; SEDVALL, G.
The pharmacokinetics of intravenous and oral
sulpiride in healthy human subjects
Europ.J.Clin.Pharmacol. 1980,17:385-391
- 289) WOODRUFF, G.N.; ANDREWS, N.
Some effects of sulpiride in dopaminergic
systems. Comparison with other neuroleptics
in: Spano, Milano 1979,p.33-46
- 290) YIOTZAS, Z.D.
Sulpiride treatment of irritable colon
10^e Congr.Intern.Gastroenterol., Budapest 23.-29.
Juni 1976
- 291) YLIKORKALA, O.; KAIPPILA, K.; KIVINEN, S.; VANIKKA, L.
Sulpiride improves inadequate lactation
Brit.Med. 1982,285:249-251
- 292) ZARRANZ, J.J.; CASO, L.; BLANCO, J.
Ensayo de tratamiento con tiapride de algunos
síndromes extrapiramidales por neurolepticos
Actes Espanolas Neuro. Psiquiatria, 1980,8,
(6):503-508
- 293) ZUN, M.;
Regional distribution of sulpiride in the brain
10^e Congr.Int.Neur.Psychopharmacol.
Québec, 4.-9. Juli 1976,p.191no.289

II. Inhaltsverzeichnis

- 1. Einleitung
 - 1.1. Begründung der Arbeit
 - 1.2. Fragestellung
- 2. Literatur zu den substituierten Benzamiden
 - 2.1. Geschichte der Therapie mit substituierten Benzamiden
 - 2.2. Pharmakologie und Toxikologie der substituierten Benzamide
 - 2.2.1. Pharmakologie und Toxikologie von Amisulprid
 - 2.3. Tierexperimentelle Ergebnisse
 - 2.4. Substituierte Benzamide und Dopamin-Rezeptoren
 - 2.5. Nicht-dopaminerge Wirkungen der Benzamide
 - 2.6. Wirkungen auf das endokrine System
 - 2.7. Klinische Studien mit substituierten Benzamiden
 - 2.7.1. Einleitung
 - 2.7.2. Metoclopramid
 - 2.7.3. Sulpirid
 - 2.7.4. Sultoprid
 - 2.7.5. Tiaprid
 - 2.7.6. Weiter substituierte Benzamide
 - 2.7.7. Erste klinische Ergebnisse mit Amisulprid
- 3. Design und Ergebnisse der klinischen Doppelblindstudie Amisulprid versus Perazin
 - 3.1. Fragestellung
 - 3.2. Material und Methode
 - 3.3. Auswahl der Patienten
 - 3.3.1. Einschlusskriterien
 - 3.3.2. Ausschlusskriterien
 - 3.4. Behandlungsplan
 - 3.4.1. Dosierungsschema
 - 3.4.2. Behandlungsdauer
 - 3.4.3. Zusatzmedikation
 - 3.5. Dokumentation
 - 3.6. Ergebnisse
 - 3.6.1. Beschreibung der beiden Behandlungsgruppen
 - 3.6.1.1. Dosierung der Medikamente
 - 3.6.1.2. Vorbehandlung
 - 3.6.1.3. Zusatzmedikation
 - 3.6.1.4. Weiterbehandlung
 - 3.6.2. Ergebnisse der psychopathologischen Untersuchungen
 - AMP 3 + 4
 - 3.6.2.1.1. Einleitung
 - 3.6.2.1.2. Symptome des AMP
 - 3.6.2.1.3. Syndrome des AMP in Kurz- und Langzeitanalyse
 - 3.6.2.2. Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS
 - 3.6.2.3. Clinical Global Impression - CGI
 - 3.6.2.4. Nurses' Global Impression -NGI
 - 3.6.2.5. Extrapyramidalmotorische Symptomatik - EPMS
 - 3.6.3. Biologische Wirkung von Amisulprid im Vergleich zu Perazin
 - 3.6.3.1. Wirkungen auf das kardiovaskuläre System
 - 3.6.3.2. Wirkungen auf das hepatobiliäre System
 - 3.6.3.3. Wirkungen auf das hämatopoetische System
 - 3.6.3.4. Wirkungen auf das hypothalamisch-hypophysäre System

- 3.6.3.5. Cholesterin
- 3.6.3.6. Kreatinin
- 3.6.3.6. Andere erfaßte Laborparameter
- 3.6.3.7. Somatische Erkrankungen

- 4. Ergebnisse der Pharmako-EEG-Studien
 - 4.1. Ergebnisse elektroenzephalographischer Untersuchungen mit substituierten Benzamiden
 - 4.1.1. Klinische EEG-Ergebnisse mit Amisulprid
 - 4.1.2. Problematik der Pharmako-EEG-Untersuchungen
 - 4.1.3. Fragestellung
 - 4.2. Material und Methoden
 - 4.2.1. Auswahl der Probanden
 - 4.2.2. Ablauf der Untersuchung
 - 4.2.3. Hardware und Software der eingesetzten Computertechnik
 - 4.2.4. Auswertungsstrategie
 - 4.3. Ergebnisse
 - 4.3.1. Einzelauswertung der Powerspektren aus den Diagrammen
 - 4.3.1.1. Patientenstudie Amisulprid versus Perazin
 - 4.3.1.2. Zusammenfassung und Einordnung
 - 4.3.2. Quantitative Ergebnisse
 - 4.3.2.1. Patientenstudie
 - 4.3.2.2. Zusatzuntersuchung
 - 4.3.2.3. Beschreibung der Begleitsymptome bei den Versuchspersonen
- 5. Diskussion
 - 5.1. Diskussion der klinischen Ergebnisse
 - 5.2. Diskussion der elektroenzephalographischen Ergebnisse
- 6. Zusammenfassung
- I. Literaturverzeichnis
- II. Inhaltsverzeichnis
- III. Tabellenverzeichnis
- IV. Abbildungsverzeichnis

III. Tabellenverzeichnis

1	Hauptvertreter der substituierten Benzamide
2	Daten zur Pharmakokinetik
3	Letaldosis von Amisulprid
4	Letaldosis bei der Maus (verschiedene Benzamide)
5	Pharmakologische Einordnung von Sulpirid
6	Amisulprid im Tierversuch
7	Dopamin-Rezeptoren nach KEBABIAN und CALNE
8	Verdrängung von ³ H Sulpirid von Dopamin-Rezeptoren
9	Erste klinische Studie mit Amisulprid
10	Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse mit Amisulprid von 328 Patienten (LECRUBIER)
11	Behandlungsplan
12	Diagnoseschlüssel
13	Gründe zur vorzeitigen Beendigung der Behandlung
14	Anamnesedaten
15	Dosierung von Amisulprid und Perazin
16	Verteilung der Tagesdosis
17	Vorbehandlung
18	Zusatzbehandlung
19	Weiterbehandlung
20	Remissionskoeffizienten im AMP
21	Signifikante Besserung der Symptome im Q-Test
22	Signifikante Besserung der Symptome im McNemar-Test
23	Kurzzeitanalyse der Syndrome
24	Langzeitanalyse
25	Therapieerfolge in der Brief Psychiatric Rating Scale
26	Prozentuale Besserung der BPRS Scores
27	Mittelwerte der Clinical Global Impression
28	Mittelwerte der Nurses' Global Impression
29	Akinetongabe
30	Extrapyramidalmotorische Symptomatik
31	Gesamtbeurteilung der Therapieerfolge
32	Arterieller Blutdruck
33	Herzfrequenz, Gesamtbilirubin, GPT
34	Leukozyten, Hämoglobin
35	Prolaktin
36	Körpergewicht, Cholesterin, Kreatinin
37	Pathologische Laborwerte
38	Somatische Erkrankungen und pathologische Befunde
39	Neurologisch-pathologische Befunde
40	Klinische EEG der Doppelblindstudie Amisulprid versus Perazin
41	Vergleich auf Homogenität in beiden Patientengruppen
42	Patientendaten und pharmko-EEG-Untersuchungstage
43	Zusammenfassung der qualitativen Ergebnisse der Patientenstudie
44	Zusammenfassung der qualitativen Ergebnisse der freiwilligen Probanden
45	Quantitative Ergebnisse bei Patienten und Probanden
46	Relative Power in der Patientenstudie
47	Ergebnisse der v. Zerssen-Skalen

IV. Abbildungsverzeichnis

1. Symptome, die durch beide Medikamente gebessert wurden
2. Symptome, die nur durch DAN 2163 signifikant gebessert wurden
3. Symptome, die nur durch Perazin signifikant gebessert wurden
4. Syndrome, die in der Kurzzeitanalyse besser wurden
5. Signifikant gebesserte Syndrome I (28 Tage)
6. Signifikant gebesserte Syndrome II (28 Tage)
7. a-f) BPRS
8. a-c) CGI
9. a+b) NGI
10. a-e) EPMS
11. a-c) Systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck
12. Herzfrequenz
13. GPT
14. Gesamtbilirubin
15. Leukozytenzahl
16. Hämoglobin
17. a- $\emptyset$ Prolactin
18. Cholesterin
19. Körpergewicht
20. Kreatinin
21. Wirkung psychotroper Substanzen auf das Ruhe EEG
23. Powerspektren der DAN 2163 - Patienten I-II
24. Powerspektren der Taxilan - Patienten I-III
25. Powerspektren der Versuchspersonen unter DAN 2163 und Taxilan
26. Änderung der absoluten Powerwerte in den einzelnen Frequenzbereichen
27. Änderung der relativen Powerwerte in den einzelnen Frequenzbereichen
28. Verschiebung der dominanten Frequenz in den einzelnen Frequenzbereichen
29. Änderung der absoluten Powerwerte in der Probandenstudie
30. Änderung der relativen Powerwerte in der Probandenstudie
31. Änderung der dominanten Frequenz in der Probandenstudie

LEBENS LAUF

Name: Jörg Blanke

Geboren: 30.03.1960 in Wanne-Eickel/Westfalen

Eltern: Waltraud Blanke, geb. Held; Volksschullehrerin
Dr. Ulrich Blanke; Studiendirektor

Konfession: evangelisch

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung: April 1966 - August 1969
Freiherr-vom-Stein Schule, Wanne-Süd
September 1969 - Dezember 1972
Städtisches Jungengymnasium Wanne-Eickel
Dezember 1972 - Mai 1978
Theodor-Körner-Schule, Bochum
13.6.1978 Reifezeugnis

Studium: Fachrichtung Medizin
WS 78/79 bis SS 80 Ruhr-Universität Bochum
WS 80/81 und SS 81 Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen
WS 81/82 und SS 82 Université de la Franche-Comté, Besançon, Frankreich
WS 82/83 bis SS 84 Ludwig Maximilians-Universität München

Examen: ärztliche Vorprüfung 27.8.80, Bochum
ärztliche Prüfung, 1. Abschnitt 28.8.81, Aachen
ärztliche Prüfung, 2. Abschnitt 26.8.83, München
ärztliche Prüfung, 3. Abschnitt 8.11.84, München

Stipendien: April 1979 - Dezember 1984
Studienstiftung des Deutschen Volkes
Oktober 1981 - Juli 1982
Stipendium der Französischen Regierung

prakt. Tätigkeit: Seit 1.1.1985 Stabsarzt der Bundeswehr im Bundeswehrkrankenhaus Giessen

